

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-552862

(P2023-552862A)

(43)公表日 令和5年12月19日(2023.12.19)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 E 4 C 0 6 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P 4 C 0 7 2
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1 4 C 0 8 4
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全169頁) 最終頁に続く		

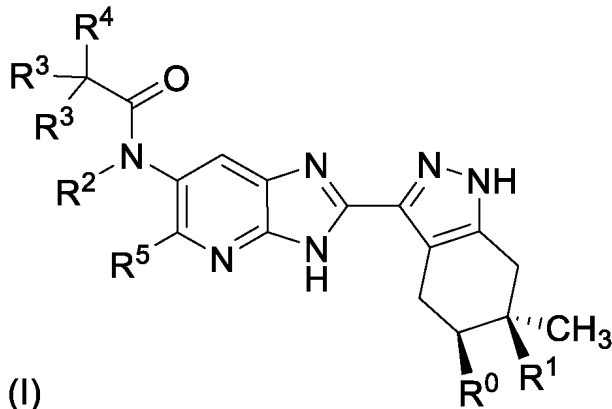
(21)出願番号	特願2023-535824(P2023-535824)	(71)出願人	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国 1 0 0 0 1-2 1 9 2 ニューヨーク州 ニューヨーク市 ハドソン・ブルバード・イースト 6 6
(86)(22)出願日	令和3年12月13日(2021.12.13)	(74)代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(85)翻訳文提出日	令和5年6月23日(2023.6.23)	(74)代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/061645	(74)代理人	100174447 弁理士 龍田 美幸
(87)国際公開番号	WO2022/130175	(74)代理人	100185960 弁理士 池田 理愛
(87)国際公開日	令和4年6月23日(2022.6.23)	(72)発明者	スコット ウィリアム ベーグレイ アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカッ
(31)優先権主張番号	63/125,671		最終頁に続く
(32)優先日	令和2年12月15日(2020.12.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ピリド [2, 3-D] イミダゾール誘導体、および皮膚疾患の処置のための I T K の阻害剤としてのそれらの使用

(57)【要約】

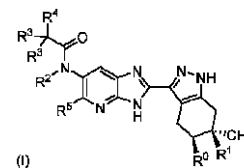
本発明は、式 (I)

【化1】



(式中、 $R^0 \sim R^5$ は、明細書に定義される通りである)

のイミダゾピリジンおよびその薬学的に許容できる塩；
医療におけるそれらの使用；それらを含む組成物；
それらの調製のためのプロセス；ならびにそのようなブ

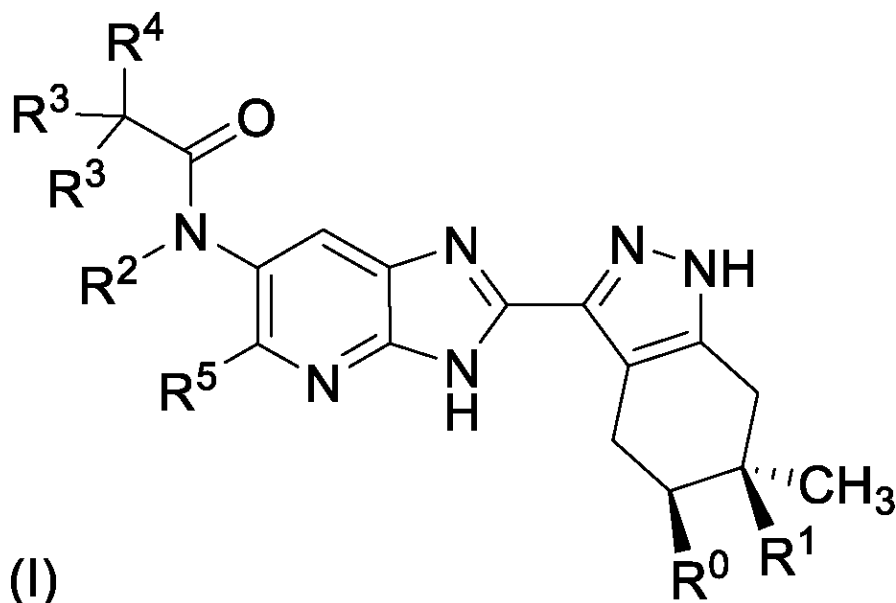


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

20

(式中、

R^0 は、Hであり、 R^1 は、メチルであるか、または R^0 、 R^1 およびそれらが結合する炭素原子は、gem-ジフルオロ置換されていてもよいシクロプロピルを形成し、

R^2 は、H、($C_1 \sim C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキルまたは 1、2 もしくは 3 個の F によって置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

それぞれの R^3 は独立に、H、F または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、または R^3 は両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、

- ・ ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、
 - ・ 1、2 もしくは 3 個の F によって置換された ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、
 - ・ 1 もしくは 2 個の R^6 によって置換された ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、
 - ・ ($C_5 \sim C_7$) ビシクロアルキル、
 - ・ 1 もしくは 2 個の F によって置換された ($C_5 \sim C_7$) ビシクロアルキル、
 - ・ 1 個の N もしくは 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい C 結合 6 員飽和ヘテロシクロアルキル、または
 - ・ 1 個の N もしくは 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい C 結合 6 員飽和ヘテロビシクロアルキル
- を形成し、

30

R^4 は、H、F、1、2 もしくは 3 個の F によって置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-NR^7R^8$ 、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、1 個の N もしくは 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい C 結合 6 員飽和ヘテロシクロアルキル、1 個の N および任意選択により 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい N 結合 6、7 もしくは 8 員飽和ヘテロシクロアルキル、1 個の N および任意選択により 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい N 結合 6、7 もしくは 8 員飽和ヘテロビシクロアルキル、または 1 もしくは 2 個の N を含有する N 結合 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、

40

R^5 は、H、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、または ($C_1 \sim C_4$) アルコキシによって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルコキシであり、
それぞれの R^6 は独立に ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、

50

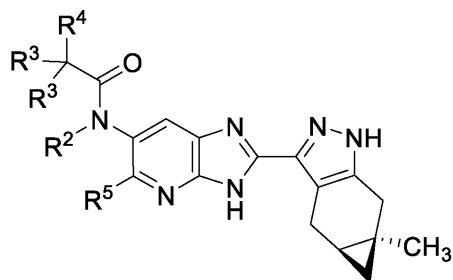
R^7 は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R^8 は、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)
の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

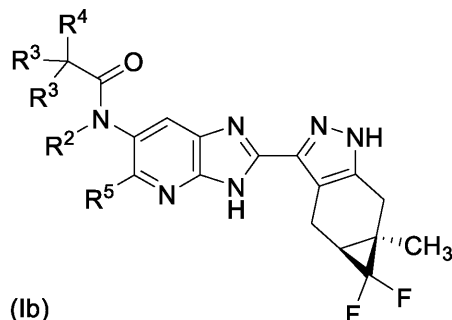
【請求項 2】

式 (I a) または (I b)

【化 2】



(Ia)



(Ib)

10

の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

式 (I a) の請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

R^2 が、H、メチル、エチルまたはヒドロキシエチルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

20

【請求項 5】

R^2 がメチルである、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 6】

R^3 がそれぞれ独立に H、F または ($C_1 \sim C_3$) アルキルである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 7】

R^3 がそれぞれ F である、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 8】

一方の R^3 が H であり、他方の R^3 がメチルである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

30

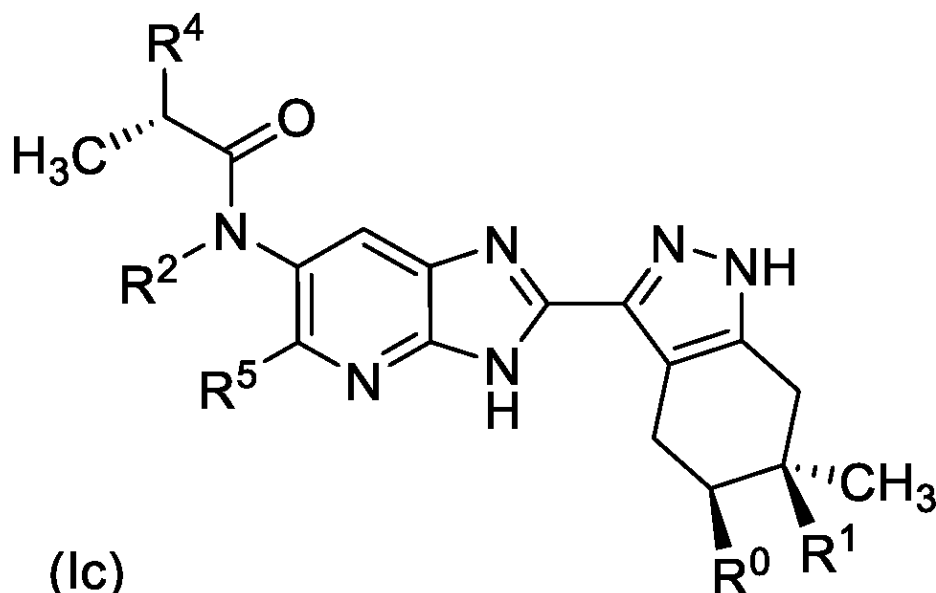
【請求項 9】

式 (I c)

40

50

【化 3】



10

の請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

20

【請求項 10】

R³ が両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、

- ・ (C₄ ~ C₇) シクロアルキル、
- ・ 1、2 または 3 個の F によって置換された (C₄ ~ C₇) シクロアルキル、
- ・ 1 または 2 個の R⁶ によって置換された (C₄ ~ C₇) シクロアルキル、
- ・ (C₅ ~ C₇) ビシクロアルキル、
- ・ 1 または 2 個の F によって置換された (C₅ ~ C₇) ビシクロアルキル、
- ・ 1 個の N もしくは 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい C 結合 6 員飽和ヘテロシクロアルキル、または
- ・ 1 個の N もしくは 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい C 結合 6 員飽和ヘテロビシクロアルキル

30

を形成する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 11】

R⁴ が H、F、1 もしくは 2 個の F によって置換されていてもよい (C₁ ~ C₄) アルキル、または -NR⁷R⁸ である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 12】

R⁴ が (C₄ ~ C₇) シクロアルキル、1 個の O を含有する C 結合 6 員飽和ヘテロシクロアルキル、1 個の N および任意選択により 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい N 結合 6、7 もしくは 8 員飽和ヘテロシクロアルキル、1 個の N および任意選択により 1 個の O を含有する N 結合 6、7 もしくは 8 員飽和ヘテロビシクロアルキル、または 2 個の N を含有する N 結合 5 員ヘテロアリールである、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

40

【請求項 13】

R⁴ が、1 個の O を含有する C 結合 6 員飽和ヘテロシクロアルキルである、請求項 12 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 14】

R⁵ が、H、F、メチル、-OCH₃ または -OC₂H₅OCH₃ である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 15】

50

R⁵ が H である、請求項 14 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 16】

請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 17】

1 つまたは複数のさらなる治療剤を含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

医薬としての使用のための、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 19】

ITK 阻害剤が指示される障害の処置における使用のための、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 20】

ITK 阻害剤が指示される障害が、アトピー性皮膚炎である、請求項 19 に記載の使用のための化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 21】

ITK 阻害剤が指示される障害の処置のための医薬の調製のための、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用。

【請求項 22】

ITK 阻害剤が指示されるヒトまたは動物における障害を処置する方法であって、前記ヒトまたは動物に、治療有効量の請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イミダゾピリジン誘導体、医療におけるそれらの使用、それらを含む組成物、それらの調製のためのプロセスおよびそのようなプロセスにおいて使用される中間体に関する。より具体的には、本発明は、インターロイキン-2 誘導性 T 細胞キナーゼ (ITK) の阻害剤、および ITK によって媒介される疾患、特に皮膚炎 (例えば、アトピー性皮膚炎) などの皮膚疾患の処置におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

アトピー性皮膚炎 (AD) は、小児と成人との両方において罹患率が高い一般的な慢性炎症性皮膚疾患である。AD 患者は、生活の質に大きく影響し得る、乾燥性および掻痒性皮膚病変に罹患する。遺伝的および環境的因子が、AD 発症の重要な原動力である皮膚バリアの破壊および免疫超活性化に寄与し得る。

【0003】

AD における、T 細胞および Th2 細胞由来サイトカインである IL-4 および IL-13 の病原性役割は、IL-4 と IL-13 との両方の活性を遮断する IL-4 受容体に対する抗体であるデュピルマブの臨床開発によって示された。これらのサイトカインの重要な活性は、IL-4 および IL-13 ならびに皮膚において産生されるさらなる炎症性サイトカインのシグナル伝達を遮断する、Janus キナーゼ (JAK) 阻害剤を用いて観察された初期の臨床効能とも一致する。IL-4 および IL-13 の産生を効果的に制御することができる治療戦略は、この経路をモジュレートするための代替的な手法である。さらに、Th1 細胞、Th22 細胞、および Th17 細胞ならびにそれらが産生するサイトカインである IFN γ 、IL-22、および IL-17 も、それぞれ、AD 発症に寄与する。

【0004】

AD のための有効な抗炎症剤は、優位な T 細胞亢進性炎症応答をモジュレートするであろう。インターロイキン-2 誘導性 T 細胞キナーゼ (ITK) は、Tec ファミリーのチ

10

20

30

40

50

ロシンキナーゼのメンバーである。ITK発現は、T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、ナチュラルキラーT（NKT）細胞、および肥満細胞などの免疫細胞に主に限定される。T細胞中で、ITKは、T細胞受容体（TCR）依存的シグナルを増幅して、T細胞活性化、サイトカイン産生、およびT細胞増殖を促進する。T細胞中でのITKの欠失またはITK活性の阻害は、ADの病態生理への寄与における中心的な役割を果たす、TCR誘導性IL-4およびIL-13産生の抑制をもたらす。ITKは、IL-2、IL-17、IL-22、IL-31、IFN γ 、およびTNF- α などのいくつかの炎症性サイトカインのTCR依存的産生にも寄与するため、ITK阻害剤は、IL-4受容体のアンタゴニストと比較してさらなる効能を有すると期待される。さらに、ITK欠損性CD8+T細胞は、細胞傷害性Tリンパ球拡大の障害、脱顆粒化の減少および細胞溶解能力の欠陥を示す。ITK欠損マウスおよび／またはITK阻害剤で処置したマウスは、I型糖尿病、リンパ増殖性疾患、アレルギー／喘息、および気道過敏性のモデルにおいて疾患の低減を示す。さらに、ITK欠損マウスまたはITK阻害剤で処置したマウスは、皮膚炎のモデルにおいて皮膚炎症の低減を示す。中等度から重症のADを有し、ITK発現が、AD患者に由来する皮膚病変において上昇している患者に由来する末梢T細胞中で、ITKレベルの上昇が記載された。

10

【0005】

さらに、トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）は、ケラチノサイト、ニューロン、肥満細胞、および好塩基球などの皮膚における細胞によって発現される。TRKAとそのリガンドである神経成長因子（NGF）は両方とも、皮膚に存在し、それらの発現は、AD皮膚病変において増強される。AD患者に由来する皮膚病変におけるNGFのレベルは、痒みの重症度と相関することが示された。AD発症に寄与するサイトカインIL-4およびIL-13は、ケラチノサイトによるTRKA発現を増強することが示された。ニューロンの発達および維持の調節に加えて、NGFは、侵害受容器を感作し、皮膚における掻痒症を促進し得る。掻痒症は、AD患者の生活の質の低下に寄与する主要な因子である。掻痒症を抑制することができる療法は、患者に対して緩和を提供するだけでなく、バリア破壊に寄与する痒みと掻破の循環を破壊し、したがって、疾患の経過および慢性化を低減することもできる。

20

【0006】

NGFは、非ニューロン細胞によっても発現され、それらに対する効果を有する。NGFは、ケラチノサイト増殖を誘導し、好塩基球活性化を促進し、肥満細胞脱顆粒化を刺激し、神経性の痒みおよび炎症に寄与する。さらに、TRKA発現は、TCR刺激性末梢血T細胞および関節炎患者に由来する滑液から収集されたT細胞上で報告されており、NGFは、T細胞の増殖を誘導する。したがって、皮膚におけるTRKAの阻害は、掻痒症を低減させることに加えて、皮膚炎症を抑制し得る。

30

【0007】

これらのデータは、ITK阻害剤が病原性T細胞応答を抑制し、サイトカイン産生を低減させ、したがって、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、乾癬、円形脱毛症、および白斑などの、皮膚科学的状態を含む、様々な炎症疾患および自己免疫疾患の処置において治療的価値を有する。さらに、ITKおよびTRKA活性の両方の阻害剤は、上記のもの（例えば、アトピー性皮膚炎）などの皮膚科学的状態の処置において特に有利なものであるはずである。

40

【0008】

参考文献

Benecke Hら、Expert

Opin. Invest. Drugs. 2013;22:1167-1179；

Bissonette R, Papp KAら、Brit. J. Derm. 2016;175:902-911；

Botchkarev VA, Yaar M, Peters EMJら、J. Invest. Dermatology. 2006;126:1719-1727；

Brunner PMら、J

50

Allergy Clin Immunol. 2017;139(4S):S65-S76 ;
 Kapnick SM, Stinchcombe JCら、Immunol. 2017;198:2699-2711 ;
 Lin TA, McIntyre KWら、Biochemistry 2004;43:11056-11062 ;
 Matsumura S, Terao Mら、J. Derm. Science 2015;78:215-223 ;
 Otsuka A, Nomura Tら、Immunological Reviews. 2017;278:246-262 ;
 Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SKら、Arthritis & Rheumatism 2011;63:
 3243-3252 ;
 Sabat R, Wolk Kら、Seminars
 in Immunopathology 2019;41:359-377 ;
 Sahu NおよびAugust A.
 Curr. Top. Med. Chem. 2009;9:690-703 ;
 Von Bonin A, Rausch Aら、Exp. Derm. 2010;20:41-47 ;
 Yamaguchi J, Aihara Mら、J. Dermatol. Science. 2008;53:48-54

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

【課題を解決するための手段】

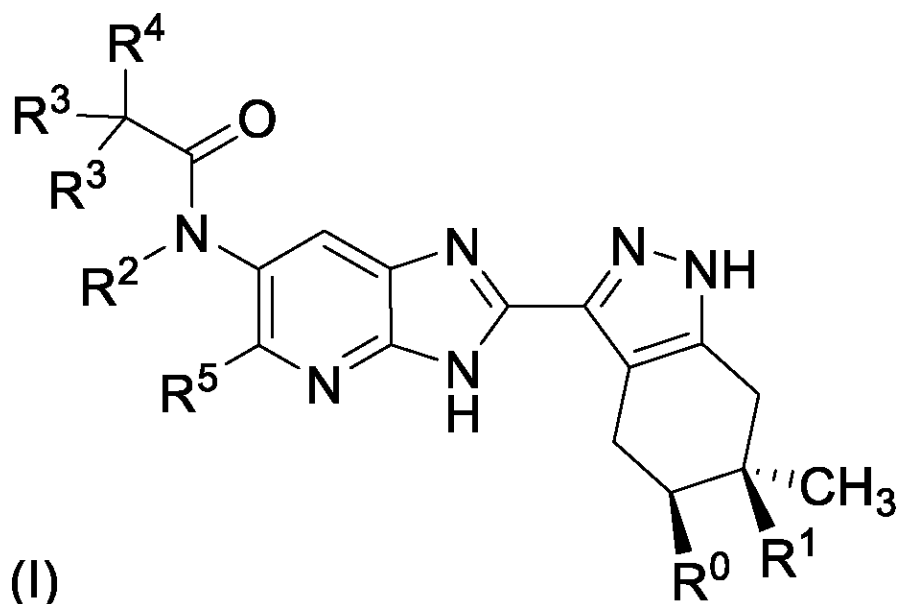
【0010】

本発明の第1の態様によれば、式(I)

【0011】

20

【化1】



30

(式中、

40

R^0 は、Hであり、 R^1 は、メチルであるか、または R^0 、 R^1 およびそれらが結合する炭素原子は、gem-ジフルオロ置換されていてもよいシクロプロピルを形成し、

R^2 は、H、($C_1 \sim C_4$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_4$)アルキルまたは1、2もしくは3個のFによって置換された($C_1 \sim C_4$)アルキルであり、

それぞれの R^3 は独立に、H、Fまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルであるか、または R^3 は両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、

- ・($C_4 \sim C_7$)シクロアルキル、
- ・1、2もしくは3個のFによって置換された($C_4 \sim C_7$)シクロアルキル、
- ・1もしくは2個の R^6 によって置換された($C_4 \sim C_7$)シクロアルキル、
- ・($C_5 \sim C_7$)ビシクロアルキル、

50

- ・ 1 もしくは 2 個の F によって置換された ($C_5 \sim C_7$) ビシクロアルキル、
 - ・ 1 個の N もしくは 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい C 結合 6 員飽和ヘテロシクロアルキル、または
 - ・ 1 個の N もしくは 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい C 結合 6 員飽和ヘテロビシクロアルキル
- を形成し、

R^4 は、H、F、1、2 もしくは 3 個の F によって置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-NR^7R^8$ 、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、1 個の N もしくは 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい C 結合 6 員飽和ヘテロシクロアルキル、1 個の N および任意選択により 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい N 結合 6、7 もしくは 8 員飽和ヘテロシクロアルキル、1 個の N および任意選択により 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい N 結合 6、7 もしくは 8 員飽和ヘテロビシクロアルキル、または 1 もしくは 2 個の N を含有する N 結合 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、

10

R^5 は、H、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、または ($C_1 \sim C_4$) アルコキシによって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルコキシであり、それぞれの R^6 は独立に ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、

R^7 は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R^8 は、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキルである) の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。

20

【0012】

以下に記載されるのは、本発明のこの第 1 の態様の実施形態であり、ここで、便宜上、E 1 は、それと同一である。

【0013】

E 1 上で定義された、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0014】

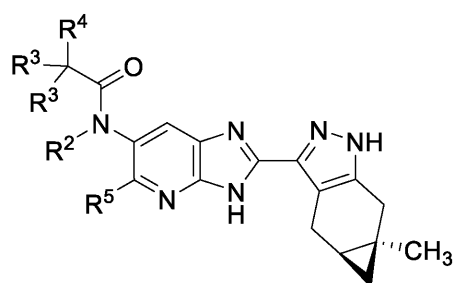
E 2 R^0 が H であり、 R^1 がメチルである、実施形態 E 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

E 3 式 (I a) または (I b)

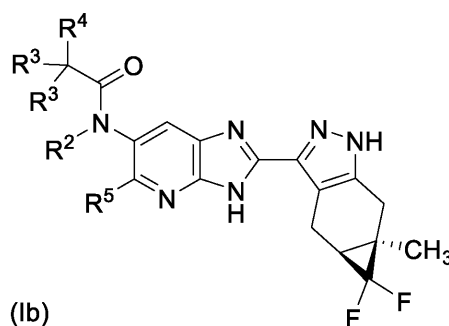
【0015】

30

【化 2】



(Ia)



(Ib)

40

の実施形態 E 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0016】

E 4 式 (I a) の実施形態 E 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0017】

E 5 式 (I b) の実施形態 E 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0018】

E 6 R^2 が、H、メチル、エチルまたはヒドロキシエチルである、実施形態 E 1 から E 5 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0019】

50

E 7 R^2 がメチルである、実施形態 E 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0020】

E 8 R^3 がそれぞれ独立に H、F または ($C_1 \sim C_3$) アルキルである、実施形態 E 1 から E 7 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0021】

E 9 R^3 がそれぞれ H であるか、または R^3 がそれぞれメチルである、実施形態 E 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0022】

E 10 R^3 がそれぞれ F である、実施形態 E 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

10

【0023】

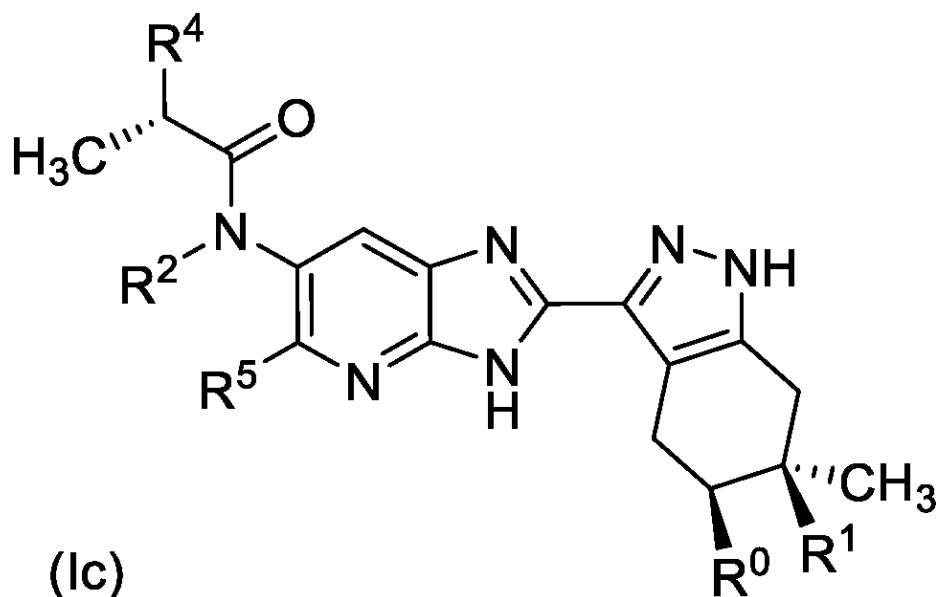
E 11 一方の R^3 が H であり、他方の R^3 がメチルである、実施形態 E 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0024】

E 12 式 (Ic)

【0025】

【化3】



20

30

の実施形態 E 11 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0026】

E 13 R^3 が両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、

- ・ ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、
 - ・ 1、2 もしくは 3 個の F によって置換された ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、
 - ・ 1 もしくは 2 個の R^6 によって置換された ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、
 - ・ ($C_5 \sim C_7$) ビシクロアルキル、
 - ・ 1 もしくは 2 個の F によって置換された ($C_5 \sim C_7$) ビシクロアルキル、
 - ・ 1 個の N もしくは 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい C 結合 6 員飽和ヘテロシクロアルキル、または
 - ・ 1 個の N もしくは 1 個の O を含有し、オキソによって置換されていてもよい C 結合 6 員飽和ヘテロビシクロアルキル
- を形成する、実施形態 E 1 から E 7 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

40

【0027】

50

E 1 4 R^3 が両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、1、2もしくは3個のFによって置換された($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、または1もしくは2個の R^6 によって置換された($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルを形成する、実施形態 E 1 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0028】

E 1 5 R^3 が両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、($C_4 \sim C_6$) シクロアルキル、1もしくは2個のFによって置換された($C_4 \sim C_6$) シクロアルキル、または1もしくは2個のメチルによって置換された($C_4 \sim C_6$) シクロアルキルを形成する、実施形態 E 1 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0029】

E 1 6 R^3 が両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、($C_5 \sim C_7$) ビシクロアルキルまたは1もしくは2個のFによって置換された($C_5 \sim C_7$) ビシクロアルキルを形成する、実施形態 E 1 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0030】

E 1 7 R^3 が両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1または2個のFによって置換された($C_5 \sim C_7$) ビシクロアルキルを形成する、実施形態 E 1 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0031】

E 1 8 R^3 が両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1個のNもしくは1個のOを含有し、オキソによって置換されていてもよいC結合6員飽和ヘテロシクロアルキル、または1個のNもしくは1個のOを含有し、オキソによって置換されていてもよいC結合6員飽和ヘテロビシクロアルキルを形成する、実施形態 E 1 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0032】

E 1 9 R^3 が両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1個のOを含有するC結合6員飽和ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 E 1 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0033】

E 2 0 R^3 が両方とも、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1個のOを含有するC結合6員飽和ヘテロビシクロアルキルを形成する、実施形態 E 1 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0034】

E 2 1 R^4 がH、F、1もしくは2個のFによって置換されていてもよい($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $-NR^7R^8$ 、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキル、1個のOを含有するC結合6員飽和ヘテロシクロアルキル、1個のNおよび任意選択により1個のOを含有し、オキソによって置換されていてもよいN結合6、7もしくは8員飽和ヘテロシクロアルキル、1個のNおよび任意選択により1個のOを含有するN結合6、7もしくは8員飽和ヘテロビシクロアルキル、または2個のNを含有するN結合5員ヘテロアリールである、実施形態 E 1 から E 2 0 のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0035】

E 2 2 R^4 がH、F、1もしくは2個のFによって置換されていてもよい($C_1 \sim C_4$) アルキル、または $-NR^7R^8$ である、実施形態 E 2 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0036】

E 2 3 R^7 が、($C_1 \sim C_3$) アルキルである、実施形態 E 1 から E 2 2 のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0037】

E 2 4 R^8 が $-C(O)(C_1 \sim C_3)$ アルキルである、実施形態 E 1 から E 2 3 のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0038】

10

20

30

40

50

E 2 6 R⁴が、HまたはFである、実施形態E 2 2に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0039】

E 2 7 R⁴がHである、実施形態E 2 6に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0040】

E 2 8 R⁴が、(C₄~C₇)シクロアルキル、1個のOを含有するC結合6員飽和ヘテロシクロアルキル、1個のNおよび任意選択により1個のOを含有し、オキソによって置換されていてもよいN結合6、7もしくは8員飽和ヘテロシクロアルキル、1個のNおよび任意選択により1個のOを含有するN結合6、7もしくは8員飽和ヘテロビシクロアルキル、または2個のNを含有するN結合5員ヘテロアリールである、実施形態E 2 1に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

10

【0041】

E 2 9 R⁴が、(C₄~C₆)シクロアルキル、1個のOを含有するC結合6員飽和ヘテロシクロアルキル、1個のNおよび任意選択により1個のOを含有し、オキソによって置換されていてもよいN結合6もしくは7員飽和ヘテロシクロアルキル、1個のNおよび1個のOを含有するN結合7もしくは8員飽和ヘテロビシクロアルキル、または2個のNを含有するN結合5員ヘテロアリールである、実施形態E 2 8に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

20

【0042】

E 3 0 R⁴が、(C₄~C₆)シクロアルキル、1個のOを含有するC結合6員飽和ヘテロシクロアルキル、1個のNおよびOを含有し、オキソによって置換されていてもよいN結合6員飽和ヘテロシクロアルキル、1個のNおよび1個のOを含有するN結合7もしくは8員飽和ヘテロビシクロアルキル、またはN結合ピラゾールである、実施形態E 2 9に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0043】

E 3 1 R⁴が、1個のOを含有するC結合6員飽和ヘテロシクロアルキルである、実施形態E 3 0に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0044】

E 3 2 R⁴がテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである、実施形態E 3 1に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

30

【0045】

E 3 3 R⁴が、1個のNおよびOを含有し、オキソによって置換されていてもよいN結合6員飽和ヘテロシクロアルキルである、実施形態E 3 0に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0046】

E 3 4 R⁴がN結合モルホリニルである、実施形態E 3 3に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0047】

E 3 5 R⁴が、1個のNおよび1個のOを含有するN結合7または8員飽和ヘテロビシクロアルキルである、実施形態E 3 0に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

40

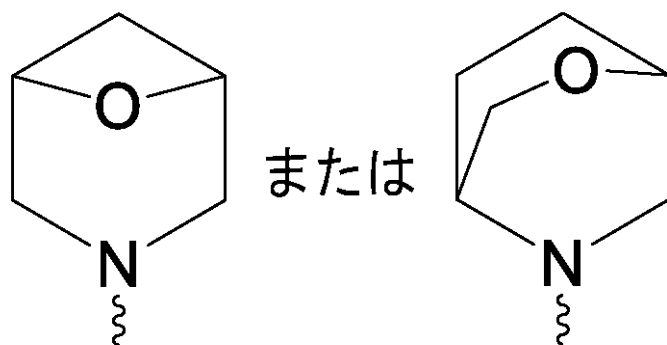
【0048】

E 3 6 R⁴が、

【0049】

50

【化 4】



10

である、実施形態 E 3 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0050】

E 3 7 R⁴ が N 結合ピラゾールである、実施形態 E 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0051】

E 3 8 R⁵ が、H、F、(C₁~C₃) アルキル、(C₁~C₃) アルコキシ、または (C₁~C₃) アルコキシによって置換された (C₁~C₃) アルコキシである、実施形態 E 1 から E 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

20

【0052】

E 3 9 R⁵ が、H、F、メチル、-OCH₃ または -OC₂H₅OCH₃ である、実施形態 E 3 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0053】

E 4 0 R⁵ が H である、実施形態 E 3 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0054】

E 4 1 実施例 1 から 1 2 0 のいずれか 1 つから選択される実施形態 E 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

30

【0055】

E 4 2 (R) - N - メチル - N - (2 - ((4 a S, 5 a R) - 5 a - メチル - 1, 4, 4 a, 5, 5 a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) プロペンアミド、および
2, 2 - ジフルオロ - N - メチル - N - (2 - ((4 a S, 5 a R) - 5 a - メチル - 1, 4, 4 a, 5, 5 a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アセトアミド

から選択される、実施形態 E 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

40

【発明を実施するための形態】

【0056】

式 (I) の化合物中、

- ・アルキルは、式 -C_nH_(2n+1) の直鎖または分枝鎖炭化水素基を意味する。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチルが挙げられる。

- ・アルキルオキシは、酸素原子を介して結合したアルキル置換基を意味する。アルキルオキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシおよびt-ブトキシが挙げられる。

- ・シクロアルキルは、少なくとも 3 個の炭素原子を含有する式 -C_nH_(2n-1) の

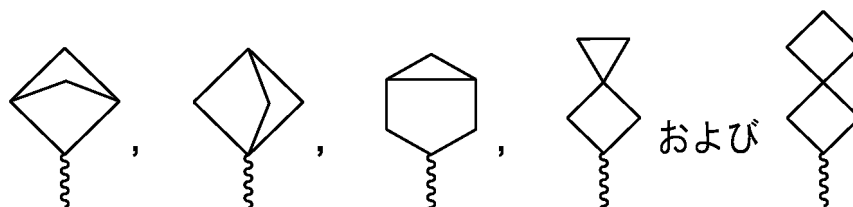
50

環式炭化水素基を意味する。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

・ビスシクロアルキルは、2つの環が縮合している、スピロ縮合している、または架橋構造を形成する二環式炭化水素基を意味する。(C₅～C₇)ビスシクロアルキルの例としては、

【0057】

【化5】



10

が挙げられる。

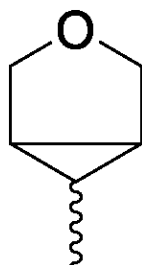
・1個のNまたは1個のOを含有するC結合6員飽和ヘテロシクロアルキルの例としては、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルおよびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルが挙げられる。

・1個のNまたは1個のOを含有するC結合6員飽和ヘテロビスシクロアルキルの例としては、

20

【0058】

【化6】



30

が挙げられる。

・1個のNおよび任意選択により1個のOを含有するN結合6、7または8員飽和ヘテロシクロアルキルの例としては、ピペリジニル、モルホリニル、1,3-オキサジナン-3-イルおよび1,4-オキサゼパン-4-イルが挙げられる。

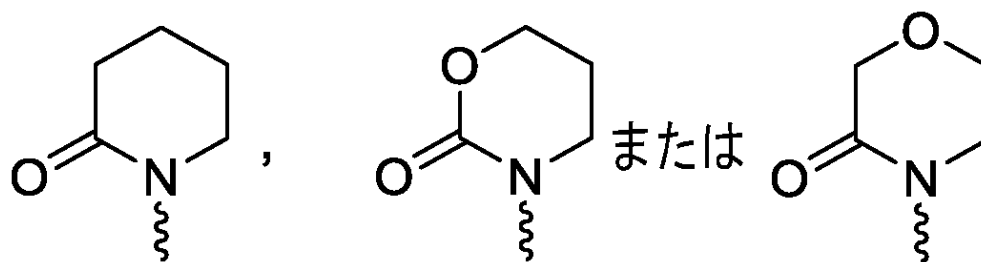
・オキソは、二重結合酸素(=O)を指す。好ましくは、1個のNおよび任意選択により1個のOを含有するN結合ヘテロシクロアルキルまたはヘテロビスシクロアルキル中のオキソ置換基は、例えば次のようにN原子に対してアルファである：

【0059】

40

50

【化 7】

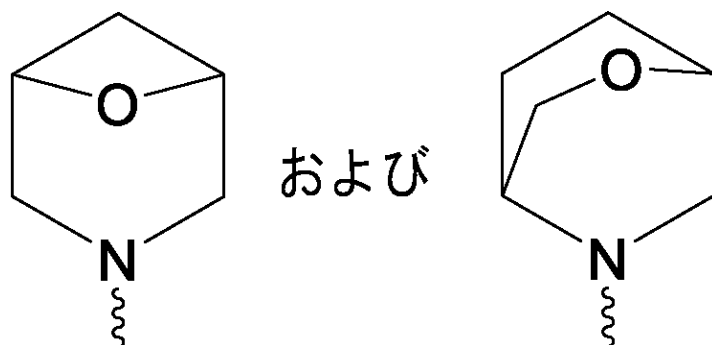


10

・ 1 個の N および任意選択により 1 個の O を含有する N 結合 6、7 または 8 員飽和ヘテロビシクロアルキルの例としては、

【0060】

【化 8】



20

が挙げられる。

・ ハロゲンの例としては、フルオロ (F)、クロロ (Cl)、ブロモ (Br) およびヨード (I) が挙げられる。

30

【0061】

以後、本発明の化合物に対する全ての言及は、以下でより詳細に考察されるように、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、もしくは多成分複合体、または式 (I) の化合物の薬学的に許容できる塩の薬学的に許容できる溶媒和物もしくは多成分複合体を含む。

【0062】

本発明の好ましい化合物は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩である。

【0063】

好適な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、1,5-ナフタレンジスルホン酸塩、ナフチル酸塩、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびキシナホ酸塩が挙げられる。

40

50

【0064】

酸のヘミ塩、例えば、ヘミ硫酸塩およびヘミ酒石酸塩を形成させることもできる。

【0065】

当業者であれば、上記の塩が、対イオンが光学的に活性な、例えば、d-乳酸塩、またはラセミ体、例えば、d,l-酒石酸塩であるものを含むことを理解するであろう。

【0066】

好適な塩基の概説については、StahlおよびWermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」、(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。

10

【0067】

式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩を、3つの方法のうちの1つまたは複数によって：

(i) 式(I)の化合物と、所望の酸とを反応させることによって；

(ii) 所望の酸を使用して、式(I)の化合物の好適な前駆体から酸不安定保護基を除去することによって；または

(iii) 適切な酸との反応により、もしくは好適なイオン交換カラムを用いて、式(I)の化合物のある塩を別の塩に転換することによって、調製することができる。

【0068】

3つの反応は全て、典型的には溶液中で行われる。得られる塩は、沈殿し、濾過によって収集することができるか、または溶媒の蒸発によって回収することができる。得られる塩におけるイオン化度は、完全なイオン化からほぼイオン化されないものまで変化してもよい。

20

【0069】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、非溶媒和形態と、溶媒和形態との両方で存在してもよい。用語「溶媒和物」は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩と、1つまたは複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えば、エタノールとを含む分子複合体を記述するために本明細書で使用される。用語「水和物」は、前記溶媒が水である場合に用いられる。本発明による薬学的に許容できる溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体置換されていてもよいもの、例えば、D₂O、d₆-アセトンおよびd₆-DM SOを含む。

30

【0070】

有機水和物に関する現在許容されている分類系は、単離された部位、チャンネル、または金属イオン配位水和物を定義するものである—参照により本明細書に組み込まれる、K. R. Morrisによる、Polymorphism in Pharmaceutical Solids (H. G. Brittain, Marcel Dekker (編)、1995)を参照されたい。単離された部位水和物は、水分子が、介在する有機分子によって互いに直接的な接触から単離されているものである。チャンネル水和物では、水分子は、他の水分子の隣にある格子チャンネル中にある。金属イオン配位水和物では、水分子は、金属イオンに結合される。

40

【0071】

溶媒または水が強く結合する場合、複合体は、湿度とは関係なく明確に定義された化学量論を有するであろう。しかしながら、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物におけるように、溶媒または水が弱く結合する場合、水／溶媒含量は、湿度および乾燥条件に依存するであろう。そのような場合、非化学量論が基準となるであろう。

【0072】

また、薬物および少なくとも1つの他の成分が化学量論量または非化学量論量で存在する場合、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩の多成分複合体(塩および溶媒和物以外)も、本発明の範囲内に含まれる。この型の複合体としては、クラスレート(

50

薬物-宿主包接複合体) および共結晶が挙げられる。後者は、典型的には、非共有相互作用によって一緒に結合する中性分子成分の結晶性複合体と定義されるが、中性分子と塩との複合体であってもよい。共結晶を、溶融結晶化によって、溶媒からの再結晶化によって、または成分と一緒に物理的に粉碎することによって調製することができる-参照により本明細書に組み込まれる、O. AlmarssonおよびM. J. Zaworotkoによる、Chem Commun、17、1889~1896(2004)を参照されたい。多成分複合体の一般的な概説については、参照により本明細書に組み込まれる、Haleblanによる、J Pharm Sci、64(8)、1269~1288(August 1975)を参照されたい。

【0073】

本発明の化合物は、完全に非晶質のものから完全に結晶性のものまでの一連の固体状態で存在してもよい。用語「非晶質」とは、その物質が分子レベルで長距離秩序を欠き、温度に応じて、固体または液体の物理特性を示し得る状態を指す。典型的には、そのような物質は、独特のX線回折パターンを与えず、固体の特性を示すが、より正式には、液体と記載される。加熱時に、典型的には、二次の、状態変化(「ガラス転移」)を特徴とする、固体特性から液体特性への変化が起こる。用語「結晶性」とは、物質が分子レベルで規則的な秩序の内部構造を有し、規定のピークと共に独特のX線回折パターンを与える固相を指す。十分に加熱した場合、そのような物質は、液体の特性も示すが、固体から液体への変化は、典型的には、一次の、相変化(「融点」)を特徴とする。

【0074】

また、本発明の化合物は、好適な条件にかけた場合、中間状態(中間相または液晶)で存在してもよい。中間状態は、真の結晶状態と、真の液体状態(融液または溶液)との間の中間体である。温度変化の結果として生じる液晶性は、「サーモトロピック」と記載され、水または別の溶媒などの、第2の成分の添加の結果生じるものは、「リオトロピック」と記載される。リオトロピック中間相を形成する能力を有する化合物は、「両親媒性」と記載され、イオン性($-\text{COO}^--\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^--\text{K}^+$ 、もしくは $-\text{SO}_3^--\text{Na}^+$ など)または非イオン性($-\text{N}^--\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ など)極性頭部基を有する分子からなる。さらなる情報については、参照により本明細書に組み込まれる、N. H. Harts horneおよびA. Stuartによる、Crystals and the Polarizing Microscope、第4版(Edward Arnold、1970)を参照されたい。

【0075】

本発明の化合物を、プロドラッグとして投与することができる。したがって、それ自体、薬理活性をほとんど有しないか、または全く有しない式(I)の化合物のある特定の誘導体を、体内に、または体上に投与した場合に、例えば、加水分解的切断によって、所望の活性を有する式(I)の化合物に転換することができる。そのような誘導体は、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関するさらなる情報を、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、Vol. 14、ACS Symposium Series(T HiguchiおよびW Stella)および「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press、1987(EB Roche(編)、American Pharmaceutical Association)に見出すことができる。

【0076】

プロドラッグを、例えば、式(I)の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、H Bundgaardによる「Design of Prodrugs」(Elsevier、1985)に記載されたような「プロ部分」として当業者には公知のある特定の部分と置き換えることによって生産することができる。

【0077】

プロドラッグの例としては、リン酸二水素またはジアルキル(例えば、ジ-tert-ブチル)リン酸プロドラッグなどの、リン酸プロドラッグが挙げられる。前記の例による

10

20

30

40

50

置換基のさらなる例および他のプロドラッグ型の例を、上記参考文献に見出すことができる。

【0078】

また、薬物の投与時に *in vivo* で形成される化合物である、式 (I) の化合物の代謝物も、本発明の範囲内に含まれる。本発明による代謝物の例としては、

(i) 式 (I) の化合物がアルコキシ基を含有する場合、そのヒドロキシ誘導体 ($-(C_1 \sim C_6) \text{アルコキシ} \rightarrow -OH$) ; および

(ii) 式 (I) の化合物がフェニル部分を含有する場合、そのフェノール誘導体 ($-Ph \rightarrow -PhOH$) が挙げられる。

【0079】

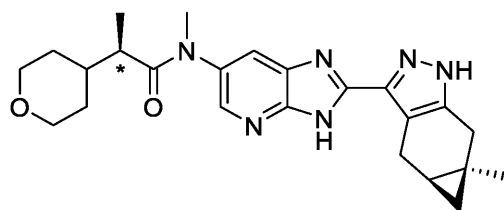
式 (I) は、不斉シクロプロピル部分を含む、立体特異的に定義される (「4aS, 5aR」立体異性体として)。

【0080】

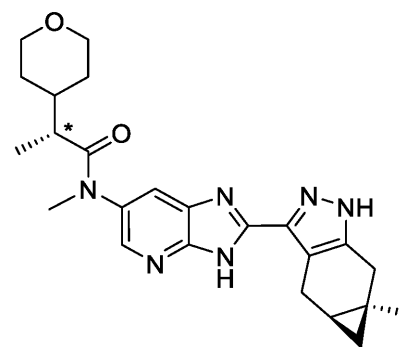
当業者であれば、式 (I) 中の 1 個または複数の置換基が、1 つまたは複数のさらなる不斉中心を導入してもよいことを理解するであろう。例えば、追加の不斉中心が、 R^3 がそれぞれ異なり、 R^4 が R^3 と同じではない式 (I) の化合物には存在する。そのような不斉中心は、実施例 1、式 (I) および (Ic) の化合物において見出される。当業者であれば、実施例 1 の立体異性体が、例えば下記で示されるように、化学的には同一であるが異なって示されることもあり、その場合、追加の不斉中心がアステリスク (*) によりマークされることをさらに理解するであろう。

【0081】

【化 9】



(R)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド



(R)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド

【0082】

前記 1 つまたは複数のさらなる不斉中心を含む本発明の化合物は、2 つ以上の立体異性体として存在してもよい；本発明の化合物の全てのそのような立体異性体（エピマーを含む）およびその 2 つ以上の混合物が、本発明の範囲内に含まれる。

【0083】

個々の鏡像異性体の調製／単離のための従来の技術は、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用するラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分解を含む。

【0084】

あるいは、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を、好適な光学的に活性な化合物、例えば、アルコール、または、式 (I) の化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合、1-フェニルエチルアミンもしくは酒石酸などの塩基もしくは酸と反応させることができる

。得られるジアステレオ異性混合物を、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶法によって分離し、ジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者には周知の手段によって対応する純粋な鏡像異性体に転換することができる。

【0085】

本発明のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）を、0～50体積％のイソプロパノール、典型的には、2～20体積％、および0～5体積％のアルキルアミン、典型的には、0.1％のジエチルアミンを含有する、炭化水素、典型的には、ヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を有する非対称性樹脂上でのクロマトグラフィー、典型的には、HPLCを使用して、鏡像異性的に富化された形態で取得することができる。溶出液の濃縮により、富化された混合物が得られる。

【0086】

臨界前および超臨界流体を使用するキラルクロマトグラフィーを用いてもよい。本発明の一部の実施形態において有用なキラルクロマトグラフィーのための方法は、公知である；例えば、Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), 223～249頁およびそこで引用された参考文献を参照されたい。

【0087】

立体異性体の混合物を、当業者には公知の従来の技術によって分離することができる；例えば、E. L. ElielおよびS. H. Wilenによる、「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley, New York, 1994)を参照されたい。

【0088】

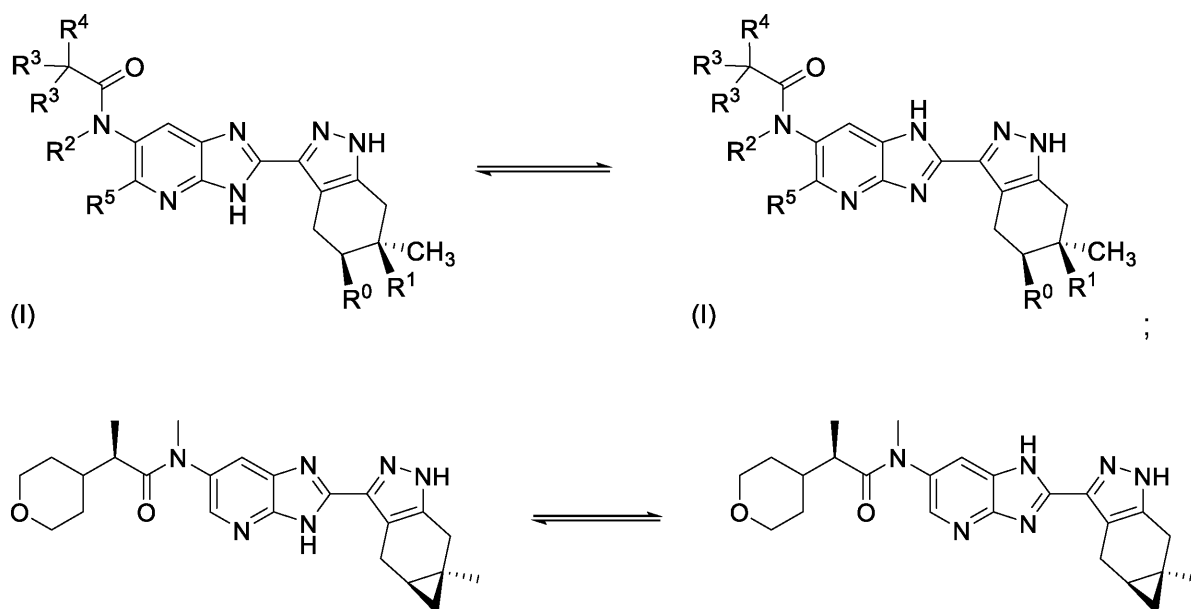
構造異性体が低エネルギーバリアによって相互転換可能である場合、互変体異性（「互変異性」）および立体配座異性が起こり得る。

【0089】

互変異性は、イミダゾピリジン基に関して、一般的には、式（I）、および具体的には、実施例1中で以下に示されるように、式（I）の化合物中のプロトン互変異性の形態を採ってもよい：

【0090】

【化10】



【0091】

10

20

30

40

50

当業者であれば、プロトン互変異性はまた、式（I）の化合物中のピラゾール環上で起こってもよいことを理解するであろう。

【0092】

簡潔性のため、式（I）の化合物は、単一の互変異性形態で本明細書に描写されているが、全てのあり得る互変異性形態、およびその混合物が、本発明の範囲内に含まれる。

【0093】

立体配座異性は、ある化合物の異性体を、専ら、単結合のまわりの回転によって相互転換することができる立体異性の形態である。そのような異性体は一般に、立体配座異性体または配座異性体、具体的には、回転異性体と称される。「回転異性混合物」または「回転異性体の混合物」は、あり得る立体配座異性体の1より多い混合物として存在する化合物を記載する。簡潔性のため、式（I）の化合物は、単一の立体配座形態で描写されているが、全てのあり得る配座異性体、およびその混合物が、本発明の範囲内に含まれる。

10

【0094】

本発明の範囲は、ラセミ体およびそのラセミ混合物（コングロマリット）を含む、本発明の化合物の全ての結晶形態を含む。立体異性コングロマリットを、本明細書の直上に記載された従来技術によって分離することもできる。

【0095】

本発明の範囲は、1個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において優位である原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられた、全ての薬学的に許容できる、本発明の同位体標識された化合物を含む。

20

【0096】

本発明の化合物中への包含にとって好適な同位体の例としては、 ^2H および ^3H などの水素； ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C などの炭素； ^{18}F などのフッ素； ^{36}Cl などの塩素； ^{123}I および ^{125}I などのヨウ素； ^{13}N および ^{15}N などの窒素； ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O などの酸素の同位体が挙げられる。

【0097】

本発明のある特定の同位体標識された化合物、例えば、放射性同位体を組み込むものは、薬物および／または基質組織分布試験において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち、 ^3H 、および炭素-14、すなわち、 ^{14}C は、その組込みの容易性および容易な検出手段に鑑みて、この目的にとって特に有用である。重水素（D）、すなわち、 ^2H などのより重い同位体との置換は、より高い代謝安定性の結果生じるある特定の治療利益、例えば、*in vivo*での半減期の増大または投薬量要件の低減を提供することができるが、したがって、一部の状況では好ましいことがある。 ^{11}C 、 ^{15}O および ^{13}N などの、陽電子放出同位体との置換は、基質受容体占有率を検査するための陽電子放出型断層撮影（PET）試験において有用であり得る。

30

【0098】

式（I）の同位体標識された化合物を、一般的には、当業者には公知の従来技術によって、または添付の実施例に記載されるものと類似するプロセスおよび以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用する調製物によって調製することができる。

40

【0099】

また、本明細書の以降で定義される中間化合物、その全ての塩、溶媒和物および複合体、ならびに式（I）の化合物について本明細書の以前で定義されたその塩の全ての溶媒和物および複合体も、本発明の範囲内である。本発明は、上記の種の全ての多形体およびその晶相を含む。

【0100】

本発明に従って式（I）の化合物を調製する場合、当業者であれば、この目的のための特徴の最良の組合せを提供する中間体の形態を日常的に選択することができる。そのような特徴としては、中間形態の融点、溶解度、加工性および収率ならびにその結果としての、生成物を単離時に精製することができる容易性が挙げられる。

50

【0101】

本発明の化合物を、類似する構造の化合物の調製のための当業界で公知の任意の方法によって調製することができる。特に、本発明の化合物を、以下のスキームを参照して記載される手順によって、または実施例に記載される特定の方法によって、またはそのいずれかと同様のプロセスによって調製することができる。

【0102】

当業者であれば、以下のスキームに記載される実験条件が、示される変換を行うための好適な条件の実例となること、および式(I)の化合物の調製のために用いられる正確な条件を変化させることが必要であるか、または望ましいことがあることを理解するであろう。さらに、スキームに記載されるものとは異なる順序で変換を実行すること、または所望の本発明の化合物を提供するために、1もしくは複数の変換を改変することが必要であるか、または望ましいことがあることが理解されるであろう。

10

【0103】

本発明の化合物は、立体化学指定(R)または(S)と共に、2個以上の立体中心を含有する。当業者であれば、本明細書に記載の、および／または当業界で公知の、周知の方法を使用して、鏡像異性体富化された化合物またはラセミ化合物のいずれかに対して全て合成変換を行うことができること、および所望の立体異性体への分解が合成における任意の点で起こってもよいことを理解するであろう。

【0104】

さらに、当業者であれば、望ましくない副反応を防止するために、本発明の化合物の合成における任意の段階で、1つまたは複数の感受性基を保護することが必要であるか、または望ましい場合があることを理解するであろう。特に、ヒドロキシル、カルボキシルおよび／またはアミノ基を保護することが必要であるか、または望ましい場合がある。本発明の化合物の調製において使用される保護基を、従来の様式で 사용할ことができる；例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Theodora W GreeneおよびPeter G M Wutsによる、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版(John Wiley & Sons、2014)、特に、そのような基の除去のための方法も記載する、それぞれ、第2、5および7章に記載されたものを参照されたい。

20

【0105】

以下の一般的なプロセスにおいて、別途記述されない限り、

- ・ $R^1 \sim R^6$ は、式(I)の化合物について以前に定義された通りである；
- ・ R は、メチルもしくはエチルなどのアルキルであるか、または式3および4の場合、2個のRは、それらが結合する酸素原子と一緒にあって、環式アセタールを形成してもよい；
- ・ PG は、シリルエーテル（例えば、SEM）、アルコキシカルボニル（例えば、BOC）、アセチル（Ac）、ベンジル（例えば、PMB）またはジヒドロピラン（DHP）保護基などの、好適なアミノ保護基である；および
- ・ X は、FまたはClである。

30

【0106】

式11の置換されたピラゾールを、スキーム1に示されるように調製することができる。

40

【0107】

化合物1(3-メトキシトルエン)を、 -30° より下の温度の液体アンモニア中のLiまたはNaなどのアルカリ金属を使用する、Birch還元(Mander, L. N. Comprehensive Organic Synthesis; Trost, B. M. および Fleming, I. (編); Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 8, 489~521頁)によって、対応する1,4-ジエン化合物2に還元することができる。

【0108】

50

1, 4-ジエン化合物 2 からの式 3 のオレフィンアセタールの調製を、触媒酸条件下で、例えば、0～25℃などの、0～100℃の温度で、DCMまたは他の非プロトン溶媒などの溶媒を用いて、または用いずに、メタノールもしくはエタノールなどのアルキル第1級アルコール、またはエチレングリコールなどのジオールの存在下で、pTSAまたはCSAを使用して、進行させることができる。

【0109】

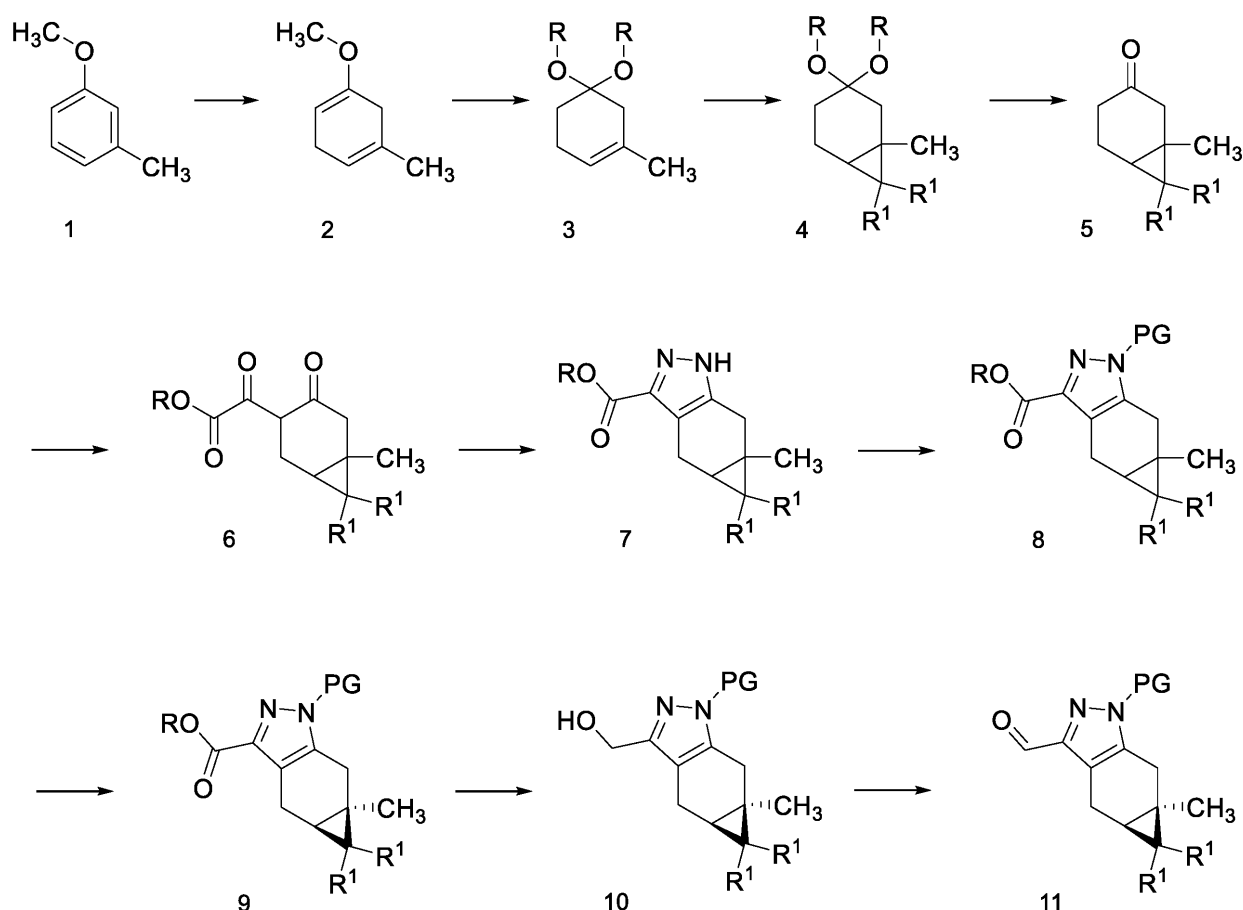
式 3 のオレフィンの、式 4 のシクロプロパンへの転換は、ジハロカルベン付加または Simmons-Smith のシクロプロパン化によって進行させてもよい (Charette, A. B.; Beauchemin, A. Simmons-Smith Cyclopropanation Reaction. Org. React. 2001, 58, 1～415 頁)。

10

【0110】

【化11】

スキーム1



20

30

40

【0111】

式 5 のケトンを得るための式 4 のアセタールの脱保護を、酸性条件下で、例えば、水と、THFなどの溶媒との混合物中、HCl、H₂SO₄またはpTSAなどの有機酸を使用して実行することができる。

【0112】

式 6 のジケトンの調製を、式 5 のケトンと、i) -78℃～25℃で、THFなどの極性非プロトン溶媒中、ジアルキルオキサレートおよびLDA、LiHMDSもしくはKOtBuなどの、強塩基の1～3等価物と；またはii) 0℃から還流までの温度で対応するアルコール性溶媒（例えば、エタノール中のナトリウムエトキシド）中、アルコキシドとを反応させることによって達成することができる。

50

【0113】

25℃から還流までの温度での、メタノールまたはエタノールなどのプロトン溶媒中での、式6のジケトンと、ヒドラジンまたはヒドラジン水和物との縮合は、式7のピラゾールを提供することができる。HCl塩などのヒドラジン塩を、対応するモル当量の無機塩基（例えば、 K_2CO_3 ）または有機塩基（例えば、 Et_3N もしくは iPr_2NEt ）と一緒に使用することもできる。

【0114】

式7のピラゾールの保護を、SEM-Cl、DHPまたは別の好適な保護基を用いて実施して、式8のピラゾールを得ることができ、式9の対応する鏡像異性体を得るための分解を、キラル固相を使用する超臨界流体クロマトグラフィーによって実施することができる。

10

【0115】

式9のエステルの、式10のアルコールへの還元を、0℃から還流までの温度で、THFなどの非プロトン溶媒中、LAHを使用して実施することができる。

【0116】

式10のアルコールの、式11のアルデヒドへの酸化を、i) 非プロトン溶媒中で、PCC、PDC、もしくは MnO_2 などの薬剤を使用することによって、またはii) 例えば、TEMPO／漂白剤およびTRAP／NMO（Caron, S., Dugger, R. W., Gut Ruggeri, S., Ragan, J. A., Brown Ripin, D. H., Chem. Rev. 2006, 106, 2943~2989）もしくはS w e r n酸化条件を使用することによる、触媒作用によって行うことができる。

20

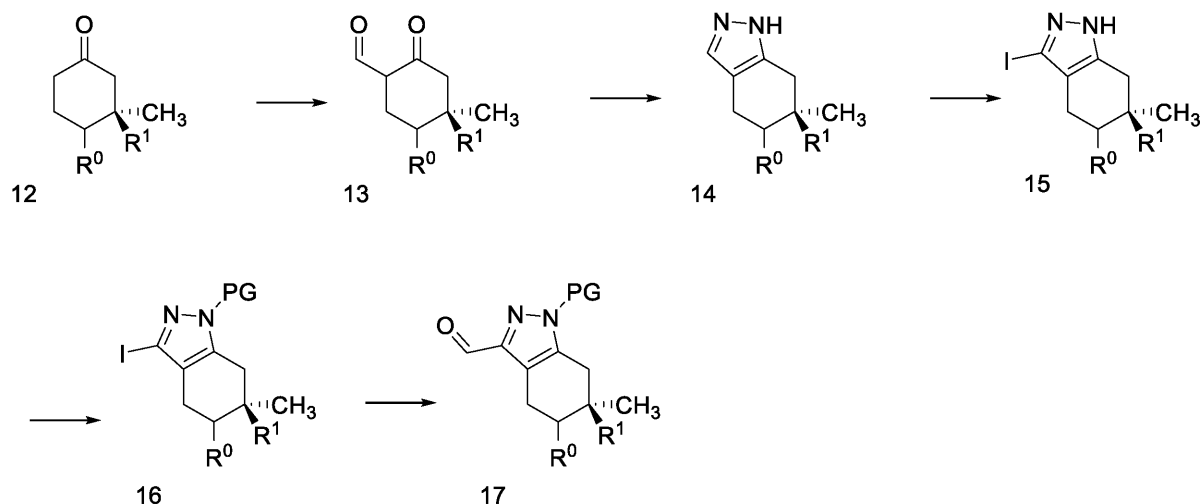
【0117】

式17の置換されたピラゾールを、スキーム2に示されるように調製することができる。

【0118】

【化12】

スキーム2



30

40

【0119】

-78℃から80℃までの、THFなどの非プロトン性溶媒中での、式12のケトンのナトリウムエトキシドもしくは $KOtBu$ などのアルコキシド塩基、またはLDAもしくは $LiHMDS$ などの他の塩基、およびギ酸エチルなどのホルミル化剤での処理は、式13のジカルボニルを提供することができる。

【0120】

25℃から還流までの温度での、メタノールまたはエタノールなどのプロトン溶媒中での、式13のジカルボニルと、ヒドラジンまたはヒドラジン水和物との縮合は、式14のピラゾ

50

ールを提供することができる。H C l 塩などのヒドラジン塩を、対応するモル当量の無機塩基（例えば、 K_2CO_3 ）または有機塩基（例えば、 Et_3N もしくは iPr_2NEt ）と一緒に使用することもできる。

【0121】

0℃から50℃までの温度で、KOHなどのアルカリ水酸化物を添加して、DMFなどの極性非プロトン性溶媒中で、ヨウ素で処理することにより、式14のピラゾールをヨウ化して、式15のヨードピラゾールを提供することができる。

【0122】

式15のピラゾールの保護を、SEM-Cl、DHPまたは別の好適な保護基を用いて実施して、式16のピラゾールを得ることができる。

10

【0123】

30℃から100℃までの温度で、CO（2～5 atm）の加圧雰囲気下で、DMFなどの極性非プロトン性溶媒中で、 Et_3N などの塩基およびトリエチルシランなどのヒドリド源の存在下で、Pd（dppf） Cl_2 などのパラジウムーリガンド錯体で処理することによって、式16のヨードピラゾールを式17のホルミルピラゾールに変換することができる。

【0124】

式（I）の化合物を、スキーム3に示されるように調製することができる。

【0125】

25から100℃での；無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、またはセシウムの炭酸塩、炭酸水素塩、水酸化物、もしくは酢酸塩）などの塩基、または Et_3N などの有機アミン塩基の存在下での；THF、DMF、DMAC、DMSOもしくはNMPなどの極性非プロトン性溶媒、または水、MeOH、EtOHもしくはイソプロパノールなどのプロトン溶媒、またはそれらの混合物中での、ベンジルアミンでの求核性芳香族置換（ $SNAr$ ）反応によって、式18の化合物中のXの置換を介して、式19のニトロアニリンを調製することができる。

20

【0126】

MeOH、EtOHもしくはTHFなどの溶媒、またはそれらの混合物中で、20℃から還流までの温度で、水性水酸化リチウム、ナトリウムまたはカリウムを使用して、式19のエステルを加水分解して、式20の酸を提供することができる。

30

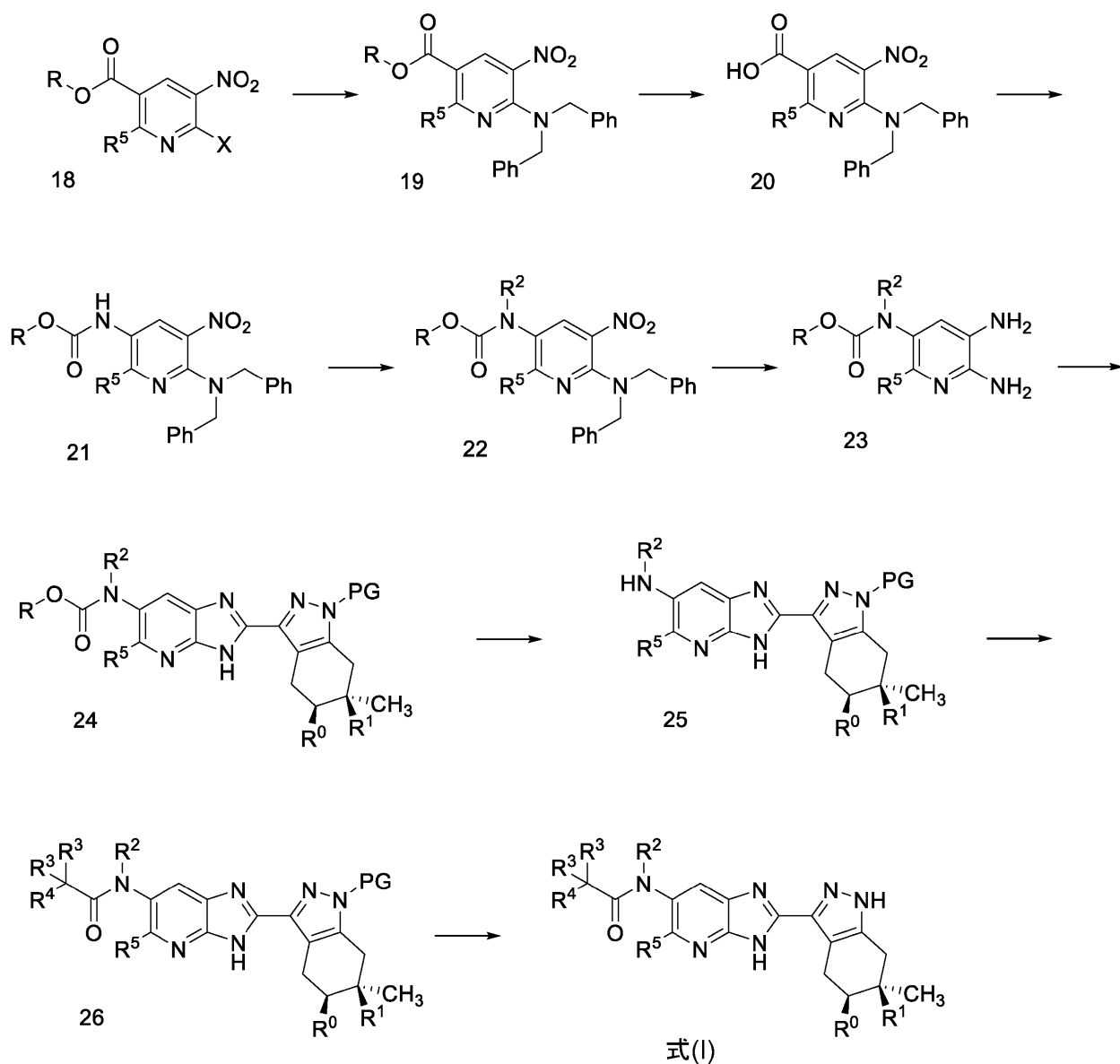
【0127】

40

50

【化 1 3】

スキーム 3



10

20

30

【0128】

式21のカルバメートの調製を、式20の酸から、60℃から120℃までの温度での、トルエンなどの溶媒中での、Et₃Nなどの塩基、およびtert-ブチルアルコールなどのアルコールまたはメタノール、エタノールおよびベンジルアルコールなどの代替のアルコールの存在下でのジフェニルホスホリルアジドでの処理により進行させることができる。

40

【0129】

式22のカルバメートを提供するための式21のカルバメートのアルキル化を、DMFまたはTHFなどの極性非プロトン溶媒中、KOtBuまたはLiHMDSなどの塩基の存在下で、ハロゲン化アルキルまたはトシル酸アルキルなどのアルキル化剤を用いて行うことができる。

【0130】

式22のニトロアニリンの還元（同時的脱保護と共に）を、20～100℃の温度で、メタノールまたはエタノールなどのアルコール性溶媒中、1～5アトムのH₂下、10% Pd/CまたはPd(OH)₂/CなどのPd触媒を用いる水素化条件下で実施して、式

50

23のジアミンを得ることができる。

【0131】

式23のジアミンを、90～150℃の温度で、メタ重亜硫酸ナトリウムなどの酸化剤と共に、0～5当量のDMSOを含む、DMFなどの極性溶媒中、式11または17のアルデヒドと縮合させて、式24のイミダゾピリジンを得ることができる。あるいは、式23の化合物と、式11または17の化合物との縮合は、60℃から還流までで、水性亜硫酸水素ナトリウム、およびエタノールまたは他のアルコール性溶媒の存在下で進行させることができる。

【0132】

式25のアミンを得るための、式24の保護アミンの選択的脱保護を、DCMなどの非極性溶媒中での、ZnBr₂との反応(R=tert-ブチル)によって達成することができる。

10

【0133】

式25のアミンを、EDCI、HATU、HBTU、BTFFH、もしくはT₃Pなどの標準的なアミドカップリング試薬を使用して；または0℃から還流までの温度で、Et₃Nなどの有機塩基の存在下、DCMもしくはDMFなどの溶媒中、酸塩化物、酸無水物もしくはアシルイミダゾールなどの別のアシル化剤との反応によってアシル化して、カルボン酸との式26のアミドを提供することができる。

【0134】

式(I)の対応する化合物を得るための式26の化合物中の保護基の除去を、当業者には周知の条件下で実施することができる。例えば、PG=SEMである場合、保護基を、DCM中のTFAの使用によって、任意選択によりトリエチルシランを添加して除去することができる。

20

【0135】

当業者であれば、R²がHである式23の化合物(続いて、式24から26、および(I)の化合物)を、スキーム3に従って、式21の化合物から直接調製することができることを理解するであろう。

【0136】

式26のアミドは、スキーム4に示されるように調製することができる。

【0137】

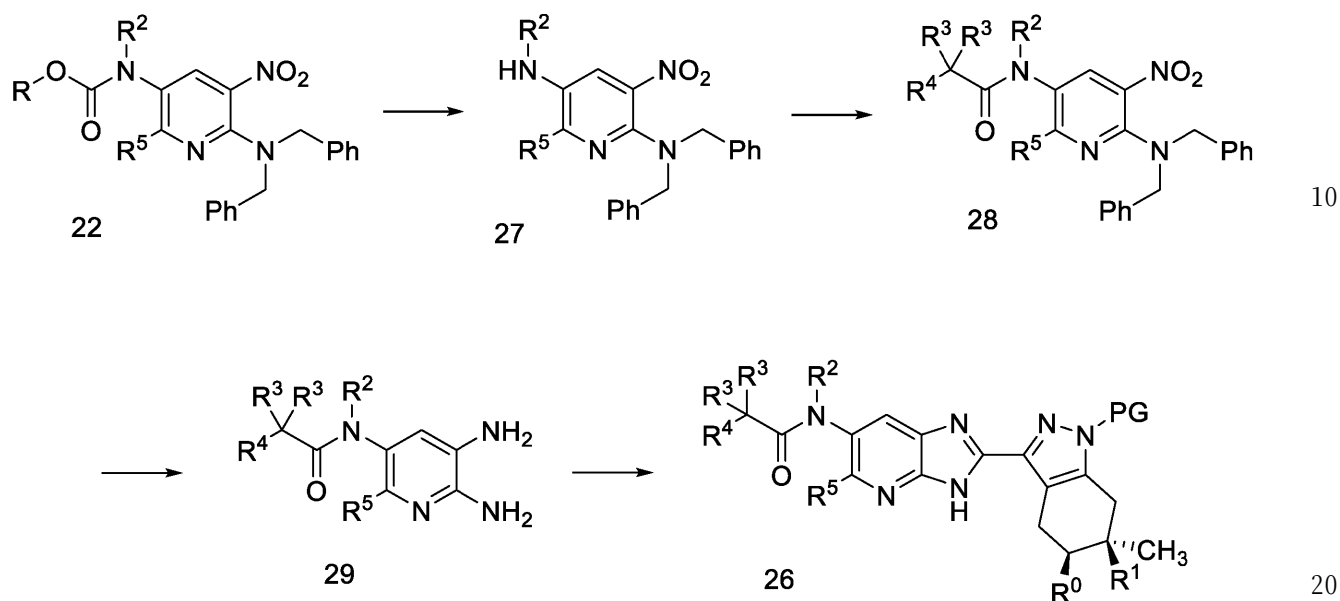
30

40

50

【化 1 4】

スキーム 4



【0138】

式 22 の保護されたアミンを当業者に周知の条件下で脱保護して、式 27 のアミンを得ることができる。例えば、R = ｾｰﾌﾞﾁﾙである場合、カルバメートは、DCM または HCl (例えば、1, 4 ジオキサン中 4 M の HCl) 中の TFA を使用することによって除去することができる。

【0139】

式 27 のアミンを、式 26 のアミドの調製のためにスキーム 3 に記載されたようにアシル化して、式 28 のアミドを得ることができる。

30

【0140】

式 28 のニトロアニリンの還元 (必要に応じて、同時的脱保護と共に) を、式 23 のジアミンの調製のためにスキーム 3 に記載された水素化条件下で実施して、式 29 のジアミンを得ることができる。

【0141】

式 24 の化合物を調製するためのスキーム 3 に記載されたように、式 29 のジアミンを式 11 または 17 のアルデヒドと縮合させて、式 26 の化合物を得ることができる。

【0142】

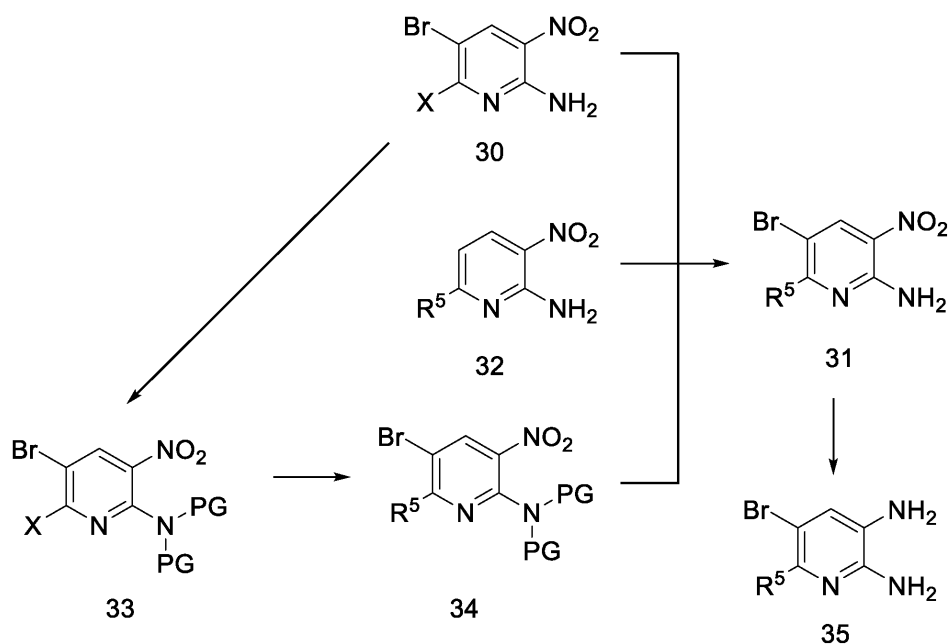
式 35 の化合物を、スキーム 5 に記載されたように調製することができる。

【0143】

40

【化 1 5】

スキーム 5



10

20

【0 1 4 4】

式 3 1 のニトロアニリンを、式 1 9 のニトロアニリンの調製のためにスキーム 3 に上記された S_NAr 条件下での、R⁵ の源による式 3 0 のニトロアニリン中の X の置換により調製することができる。あるいは、式 3 2 のニトロアニリンを、求電子性芳香族置換の規則に従って当業者に周知の条件下で、NBS または Br₂ などの求電子性臭素化試薬で臭素化して、R⁵ が Br である式 3 1 のニトロアニリンを得ることができる。

【0 1 4 5】

式 3 0 のニトロアニリンを BOC などの保護基で保護して、式 3 3 の化合物を得ることができる。式 3 4 の保護されたニトロアニリンを、式 3 1 の化合物の調製のために直前に記載された条件下での式 3 3 の化合物中の X の置換によって調製することができる。式 3 1 のニトロアニリンを提供するための式 3 4 の化合物中の保護基の除去は、標準的な方法を使用して、当業者により達成され得る。

30

【0 1 4 6】

式 3 5 の化合物は、20～100℃までの温度での、水性塩化アンモニウムを用いる、溶媒としての AcOH または THF などの有機溶媒の混合物中での、Zn または Fe などの金属の使用による式 3 1 のニトロアニリンの還元によって調製することができる。

【0 1 4 7】

式 3 8 の化合物を、スキーム 6 に記載されたように調製することができる。

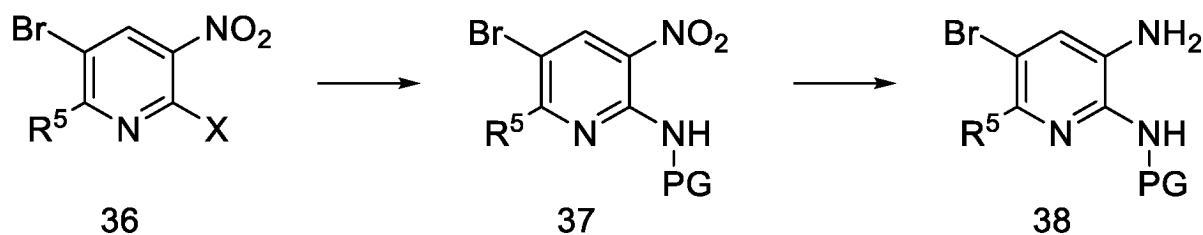
【0 1 4 8】

40

50

【化 1 6】

スキーム 6



10

【0149】

式 3 6 の化合物を、ベンジルアミンまたは 4-メトキシベンジルアミンなどの窒素求核試薬によって置換して、式 3 7 のニトロ-アニリンを提供することができ、これを式 3 5 のジアミンの調製のためのスキーム 5 に既に記載されたように還元して、式 3 8 のジアミンを得ることができる。

【0150】

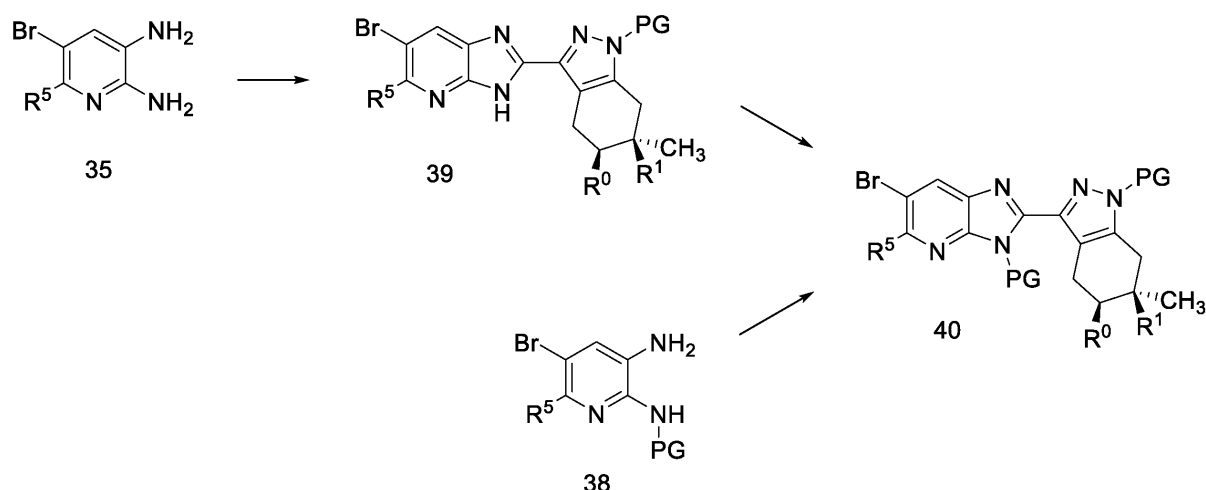
式 4 0 の化合物を、スキーム 7 に記載されたように調製することができる。

20

【0151】

【化 1 7】

スキーム 7



30

【0152】

式 3 5 のジアミンを、90～150℃の温度で、Na₂S₂O₅などの酸化剤と共に、0～5当量のDMSOを含む、DMFなどの極性溶媒中、式 1 1 または 1 7 のアルデヒドと縮合させて、式 3 9 のイミダゾピリジンを得ることができる。式 3 9 のイミダゾピリジンの保護を、SEM-CI、DHPまたは別の好適な保護基を用いて実行して、位置異性体の混合物として存在し得る式 4 0 の化合物を得ることができる。

40

【0153】

加えて、式 3 8 のジアミンを、式 3 9 のイミダゾピリジンの調製のために上記したように式 1 1 または 1 7 のアルデヒドと縮合させて、式 4 0 のイミダゾピリジンを提供することができる。

【0154】

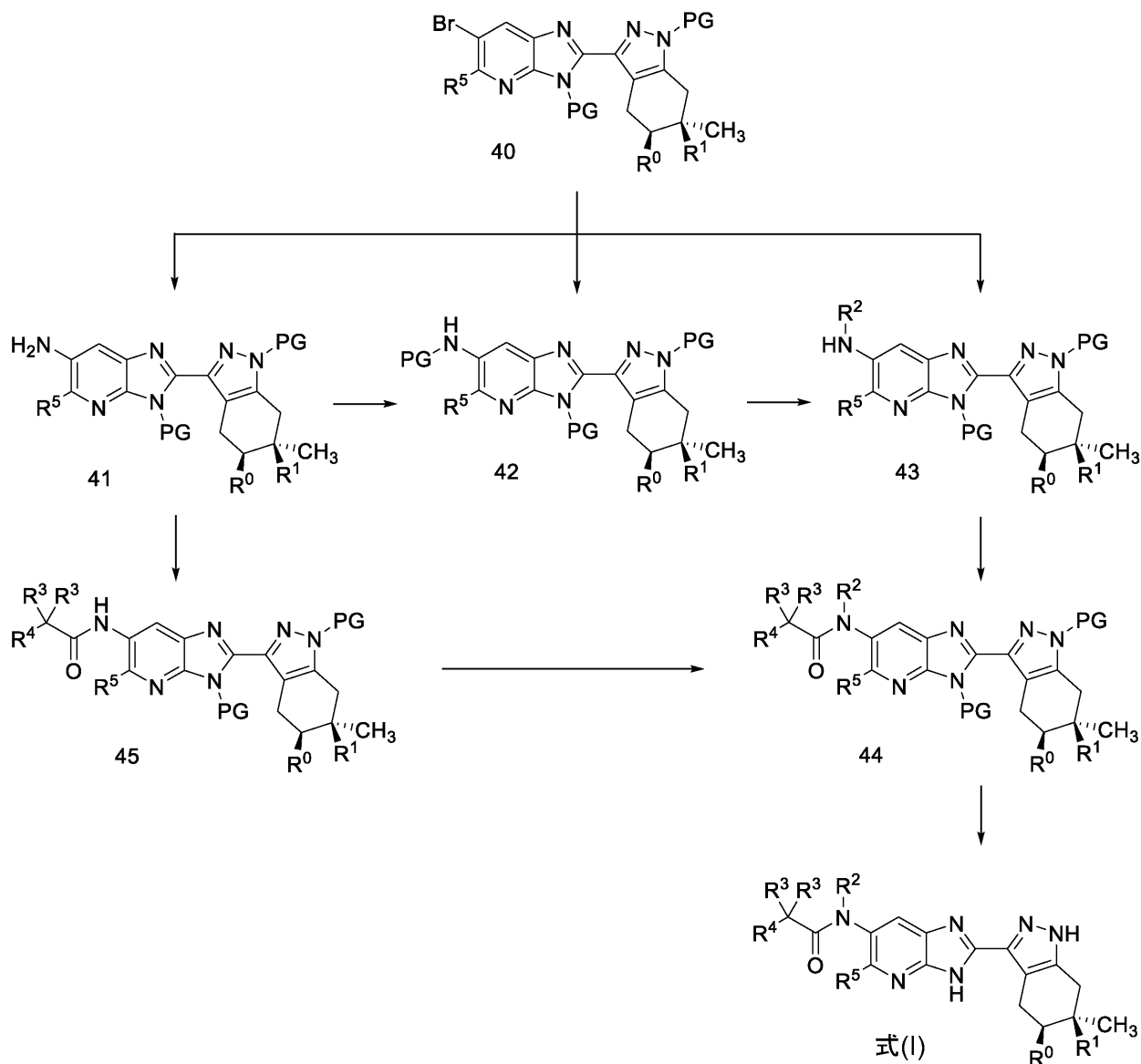
式 (I) の化合物を、スキーム 8 に記載されたように調製することもできる。

50

【 0 1 5 5 】

【 化 1 8 】

スキーム 8



10

20

30

【 0 1 5 6 】

式 40 の化合物を、Buchwald-Hartwig カップリング (Bernhardson, D. J., Widlicka, D. W., Singer, R. A., C u-Catalyzed Couplings of Heteroaryl Primary Amines and (Hetero) aryl Bromides with 6-Hydroxypicolinamide Ligands, Org. Process Res. Dev. 2019, 23, 1538-1551) などの遷移金属触媒クロスカップリング反応により式 41、42 または 43 のアミンに直接変換することができる。

40

【 0 1 5 7 】

式 41 の化合物を保護すると (例えば、PG = BOC または CBZ)、従来の条件下で式 42 の化合物を得ることができる。

【 0 1 5 8 】

式 43 のアミンは、式 22 の化合物の調製のためのスキーム 3 に記載されたような式 4

50

2の化合物のアルキル化、続く、式25のアミンの調製のためのスキーム3に記載されたような脱保護によって調製することができる。

【0159】

式43のアミンをアシル化すると、式44のアミドを得ることができ、これをして、式26のアミドの調製および式(I)の化合物へのその脱保護のためのスキーム3に記載されたように脱保護して、式(I)の化合物を提供することができる。

【0160】

当業者であれば、 R^2 がHである式44の化合物(続いて、式(I)の化合物)をスキーム8に従って式42の化合物から直接調製することができること、および同様に、 R^2 がHである式(I)の化合物を式45の化合物から直接調製することができることを理解するであろう。

10

【0161】

当業者であれば、アルキル化およびアシル化ステップを逆にすることによって、すなわち、初めにアシル化し、次いで、アルキル化することによって、式41のアミンを、式45のアミドを介して式44のアミドに変換することができることを理解するであろう。

【0162】

式1、式12、式18、式30、式32、式35および式36の化合物を、商業的供給源から獲得する、文献の方法と同様に調製する、または以下の実験のセクションに記載される方法もしくは当業者には周知のその変形によって取得することができる。

20

【0163】

薬学的使用を意図される本発明の化合物は、非晶質もしくは結晶形態で投与してもよく、または完全な非晶質から完全な結晶までの一連の固体状態で存在してもよい。それらを、例えば、沈降、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして取得することができる。マイクロ波または高周波乾燥を、この目的のために使用することができる。

【0164】

本発明の化合物を、任意の好適な経路によって、そのような経路に適合された医薬組成物の形態で、意図される処置にとって有効な用量で投与することができる。一般的には、それらは、1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤と会合した製剤として投与されるであろう。用語「賦形剤」は、本発明の化合物以外の任意の成分を記載するために本明細書で使用される。賦形剤の選択は、大部分は、投与様式、可溶性および安定性に対する賦形剤の効果、ならびに剤形の性質などの因子に依存するであろう。

30

【0165】

本発明の化合物のための投与様式としては、経口、非経口、局所、直腸、経膈、眼内および経耳投与が挙げられる。

【0166】

経口投与は、本発明の化合物が、消化管に入るような嚥下、または化合物が口から直接血流に入るような頬もしくは舌下投与を含んでもよい。

【0167】

非経口投与は、本発明の化合物の、血流、筋肉または内臓への注射を含んでもよく、注射は、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内または皮下であってもよい。非経口投与は、針(微小針を含む)注射器、無針注射器および輸注技術を用いてもよい。

40

【0168】

局所投与が好ましく、

- ・皮膚、爪、毛髪、かぎ爪、蹄、粘膜への投与；
- ・皮膚または経皮投与；
- ・鼻内投与または吸入による投与；
- ・直腸または経膈投与；および
- ・眼または耳への直接投与

50

が挙げられる。

【0169】

用語「経皮投与」とは、組成物の局所投与または他の適用から得られる、皮膚、爪、毛髪、かぎ爪または蹄のバリアを越える本発明の化合物の拡散を指す。経皮送達は、皮膚、爪、毛髪、かぎ爪または蹄の任意の部分を通る送達および残りの部分を通る吸収または浸透を含む。

【0170】

本発明の化合物の局所投与は、皮膚および周囲の組織に限定された化合物の分布をもたらすことができるか、または化合物が血流によって処置領域から除去された場合に、本発明の化合物の全身曝露をもたらすことができる。好ましくは、本発明の化合物の局所投与は、皮膚および周囲の組織に限定された化合物の分布をもたらす。本発明の化合物の全身曝露が起こる場合、本発明の化合物の全身曝露が最小化されるように、化合物は迅速に代謝されるのが好ましい。全身曝露の最小化は、望ましくない生物学的効果（すなわち、副作用）を低減させることができる。

10

【0171】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物と、薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0172】

本発明の化合物の送達にとって好適な医薬組成物およびその調製のための方法は、当業者には容易に明らかとなるであろう。そのような組成物および調製方法は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第19版（Mack Publishing Company、1995）に見出すことができる。

20

【0173】

医薬組成物は、典型的には、本発明の化合物と、1つまたは複数の賦形剤とを混合することによって調製される。賦形剤としては、炭水化物、ワックス、水溶性および／または膨潤性ポリマー、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水、緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、酸化防止剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、芳香剤、香味剤などの材料が挙げられる。溶媒は、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 400、PEG 300）、およびその混合物を含んでもよい。賦形剤は、医薬組成物の製造、または使用を容易にするように選択される。

30

【0174】

医薬組成物を、従来の溶解および混合によって調製することができる。例えば、本発明の化合物を、上記の1つまたは複数の賦形剤の存在下で溶媒中に溶解することができる。弱水溶性化合物の溶解速度を、参照により本明細書に組み込まれる、Takeuchi, H. らによって、「Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants」、J. Pharm. Pharmacol.、39、769～773（1987）において；およびUS 2002/009494において記載されたものなどの、噴霧乾燥分散の使用によって増強することができる。

40

【0175】

本発明の化合物の経口投与のための固体剤形としては、例えば、それぞれ、少なくとも1つの本発明の化合物を含有する、錠剤、硬質または軟質カプセル剤、ロゼンジ剤、顆粒剤または粉末剤が挙げられる。そのような固体剤形中で、本発明の化合物は通常、1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤と組み合わせられる。錠剤およびカプセル剤などの経口投与のための固体剤形を、腸溶コーティングを用いて調製することができる。

【0176】

本発明の化合物の経口投与のための液体剤形としては、例えば、当業界で一般的に使用

50

される不活性希釈剤（例えば、水）を含有する、薬学的に許容できるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。そのような組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、香味剤（例えば、甘味料）、および／または芳香剤などの賦形剤を含んでもよい。

【0177】

本発明の化合物の非経口製剤は、典型的には、塩、炭水化物および緩衝剤（好ましくは、3～9のpHに緩衝化する）などの賦形剤を含有してもよい水性溶液である。非経口投与のための製剤はまた、滅菌された発熱原を含まない水などの好適なビヒクルを用いた再構成時に投与される滅菌非水性溶液、または乾燥（例えば、凍結乾燥）形態であってもよい。

10

【0178】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための医薬組成物としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、坐剤、粉末、溶液、スプレー、ドロップ、吸入剤およびパッチが挙げられる。本発明の化合物は、薬学的に許容できる局所担体および必要とされ得るような任意の保存剤または緩衝剤と、滅菌条件下で混合される。揮発性である化合物は、適切な投薬量の送達を確保するために、配合剤または包装材料との混合を必要としてもよい。皮膚浸透性が低い本発明の化合物は、1つまたは複数の浸透促進剤を必要としてもよいが、皮膚を介して迅速に吸収される化合物は、吸収遅延剤またはバリアを用いた製剤化を必要としてもよい。

20

【0179】

用語「薬学的に許容できる局所担体」とは、化合物を懸濁または溶解することができる不活性液体またはクリームビヒクルなどの、本発明の化合物の有効量の適切な送達を提供する、局所適用にとって好適な、担体媒体を指す。当業者であれば、この用語が局所化粧品における使用のために認可された担体材料も同様に包含することを理解するであろう。

【0180】

用語「浸透促進剤」は、化合物の浸透の速度および程度を増加させるための、本発明の化合物に対する皮膚、爪、毛髪、かぎ爪または蹄の浸透性の増加に関する。浸透の促進は、例えば、拡散セル装置を使用して動物またはヒトの皮膚、爪、毛髪、かぎ爪または蹄を通る薬物の拡散速度を測定することによって観察することができる。拡散セルは、Merrittら、Diffusion Apparatus for Skin Penetration、J of Controlled Release、1（1984）、161～162頁によって記載されている。

30

【0181】

局所投与のための軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、坐剤、粉末、溶液、スプレー、ドロップ、吸入剤およびパッチは、本発明の化合物に加えて、動物性または植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、酸化亜鉛、保存剤、酸化防止剤、芳香、乳化剤、染料、不活性充填剤、抗刺激剤、粘着付与剤、芳香、乳白剤、酸化防止剤、ゲル化剤、安定剤、界面活性剤、皮膚軟化剤、着色剤、保存剤、緩衝化剤、浸透促進剤などの、1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含有してもよい。そのような賦形剤は、活性薬剤の生物活性の有効性を妨げてはならず、上皮細胞またはその機能にとって有害であってはならない。

40

【0182】

経皮投与は、経皮パッチによって達成することができる。経皮パッチは、「リザーバーおよび多孔膜」型のものであってよいが、または「マトリックス系」を用いてもよい。

【0183】

医薬組成物の調製において使用される本発明の化合物の溶解度を、溶解促進剤の組込みなどの、適切な製剤化技術の使用によって増加させることができる。

【0184】

医薬組成物を、即時放出および／または調節放出となるように製剤化することができる

50

。好都合には、本発明の化合物は、即時放出のために製剤化される。

【0185】

調節放出製剤は、遅延、持続、パルス、制御、標的およびプログラム放出を含む。したがって、本発明の化合物を、活性化合物の調節放出を提供する埋込み型デポー製剤としての投与のための固体、半固体、またはチキソトロピック液体として製剤化することができる。そのような製剤の例としては、ポリ（d,l-乳酸-コグリコール）酸（PLGA）ミクロスフェアが挙げられる。

【0186】

本発明の化合物を、シクロデキストリンおよびその好適な誘導体、またはポリエチレングリコール含有ポリマーなどの、可溶性高分子実体と組み合わせて、上記の投与様式のい

10

ずれかにおける使用のためのその溶解度、溶解速度、味のマスキング、バイオアベイラビリティおよび／または安定性を改善することができる。

【0187】

ヒト患者への投与のために、本発明の化合物の合計1日用量は、投与様式および効能に応じて、典型的には、60mg～6g、例えば、100mg～1.5gなどの、1mg～10gの範囲である。例えば、投与は、250mg～750mgなどの、200mg～1gの合計1日用量を必要としてもよい。合計1日用量は、単回または分割用量で投与してもよく、医師の裁量で、本明細書に与えられる典型的な範囲の範囲外であってもよい。これらの投薬量は、約60kg～70kgの体重を有する平均的なヒト対象に基づくものである。医師であれば、幼児および高齢者などの、体重がこの範囲の外にある対象のための

20

用量を容易に決定することができるであろう。

【0188】

上記のように、本発明の化合物は、それらが動物において薬理活性、すなわち、ITKの阻害を示すため、有用である。より具体的には、本発明の化合物は、ITK阻害剤が指示される障害の処置において有用である。

【0189】

好ましくは、動物は、哺乳動物、より好ましくは、ヒトである。

【0190】

好ましくは、本発明の化合物はまた、TRKAを阻害する。

【0191】

本発明のさらなる態様では、医薬としての使用のための本発明の化合物が提供される。

30

【0192】

本発明のさらなる態様では、ITK阻害剤が指示される障害の処置における使用のための本発明の化合物が提供される。

【0193】

本発明のさらなる態様では、ITK阻害剤が指示される障害の処置のための医薬の調製のための本発明の化合物の使用が提供される。

【0194】

本発明のさらなる態様では、ITK阻害剤が指示される動物（好ましくは、哺乳動物、より好ましくは、ヒト）における障害を処置する方法であって、前記動物に、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、方法が提供される。

40

【0195】

ITK阻害剤が指示される障害または状態としては、炎症疾患、自己免疫疾患、皮膚疾患、眼疾患、呼吸器疾患、関節疾患、心血管疾患および神経炎症疾患が挙げられる。当業者であれば、所与の疾患、障害または状態が、1より多い上記のカテゴリーに入り得ることを理解するであろう。

【0196】

より具体的には、ITK阻害剤が指示される障害または状態としては、

・アレルギー性結膜炎、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎（膠原線維性大腸炎または

50

リンパ球性大腸炎など）、便流変更性大腸炎、ベーチェット病、および不確定大腸炎など）、腎炎、網膜炎、網膜症、筋炎、血管炎、シェーグレン症候群、ウェゲナー肉芽腫症、動脈炎、硬化性胆管炎、および好酸球性食道炎などの、炎症障害；

・ループス腎炎、自己免疫性肝炎、重症筋無力症、ギランバレー症候群、およびグレーブス病などの自己免疫障害；

・眼の自己免疫疾患、角結膜炎、春季カタル、非感染性ブドウ膜炎（例えば、ベーチェット病に伴うブドウ膜炎および水晶体起因性ブドウ膜炎）、角膜炎（例えば、ヘルペス性角膜炎および円錐角膜炎）、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、網膜炎、網膜症、グレーブス眼症、V o g t - K o y a n a g i - H a r a d a 症候群、乾性角結膜炎（ドライアイ）、フリクテン、虹彩毛様体炎、サルコイドーシス、内分泌性眼障害、交感性眼炎、アレルギー性結膜炎、および眼の血管新生を含む、眼障害または状態；

・湿疹（例えば、慢性および発汗異常性湿疹）、慢性の痒み、皮膚炎（例えば、アトピー性皮膚炎、刺激性接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、職業性皮膚炎、口囲皮膚炎、鬱滞性皮膚炎、貨幣状皮膚炎、脂漏性皮膚炎、乾性皮膚炎、眼瞼皮膚炎、おむつ皮膚炎、および手皮膚炎）、白斑、円形脱毛症、掻痒症（例えば、慢性特発性掻痒症）、乾癬（例えば、尋常性乾癬、滴状乾癬、逆性乾癬、膿疱性乾癬、爪乾癬、湾曲部乾癬、掌蹠乾癬、顔面乾癬または乾癬性紅皮症）、強皮症、天疱瘡、皮膚筋炎、神経皮膚炎、皮膚の潮紅、蕁麻疹、皮膚エリテマトーデス（例えば、急性皮膚ループス（急性皮膚狼瘡）、亜急性皮膚ループス（亜急性ループス）、および慢性皮膚ループス（円板状ループス））、ケロイド、日光皮膚炎、肥厚性瘢痕、特発性血栓性血小板減少性紫斑病（免疫血小板減少性紫斑病（ITP）としても知られる）、魚鱗癬（例えば、尋常性魚鱗癬）、表皮過形成、ざ瘡、扁平苔癬、硬化性苔癬、酒さ、表皮水疱症、間擦疹、毛孔性角化症、蕁麻疹（例えば、慢性自発性蕁麻疹、慢性特発性蕁麻疹、慢性物理的蕁麻疹）、伝染性軟属腫、ネザートン症候群、V o g t - K o y a n a g i - H a r a d a 症候群、スイート症候群、白色粒糠疹、外陰膺炎、サットン母斑、炎症後色素脱失、老年性白斑、化学物質／薬物誘導性白斑、掌蹠膿疱症、類天疱瘡、および化膿性汗腺炎などの皮膚科学的状態；

・鼻炎（例えば、アレルギー性鼻炎および通年性鼻炎）、鼻漏、鼻詰まり、鼻炎症、喘息（例えば、慢性喘息、難治性喘息、遅発型喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、および埃による喘息）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性および急性気管支収縮、慢性気管支炎、肺気腫、慢性好酸球性肺炎、急性肺傷害（ACI）、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺血管疾患（PVD）、肺動脈高血圧（PAH）、気管支拡張症、副鼻腔炎、肺サルコイドーシス、および珪肺症などの、呼吸器状態；

・関節炎（例えば、変形性関節症、ならびに乾癬性関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎、および痛風性関節炎）、脊椎関節症（例えば、反応性関節炎（ライター症候群としても知られる）および体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎を含む））、軟骨炎症、骨分解、およびスティル病などの関節障害；

・糖尿病（1型および2型）、糖尿病性神経障害、悪液質、およびセリアック病などの心血管および代謝障害；ならびに

・ループス（例えば、CNS、全身性および円板状ループス）、糖尿病性神経障害、および多発性硬化症などの神経炎症障害が挙げられる。

【0197】

アレルギー性接触皮膚炎（ACD）は、物質との接触に対するアレルギー反応を特徴とする接触皮膚炎である。ACDの例は、ツタウルシ、有毒オーク、ドクウルシおよび中国ウルシの木を含む、種々の植物に見出される油であるウルシオールによって引き起こされる、ウルシオール誘導性接触皮膚炎（トキシコデンドロン皮膚炎またはウルシ皮膚炎とも呼ばれる）である。ACDを誘導し得る他のアレルゲンとしては、クロム、金およびニッケルが挙げられる。

【0198】

10

20

30

40

50

刺激性接触皮膚炎（ＩＣＤ）は、化学的刺激物によって引き起こされる形態と、物理的刺激物によって引き起こされる形態とに分割することができる接触皮膚炎の形態である。一般的な化学的刺激物としては、化粧品、溶媒、および界面活性剤中の酸、アルカリ、ラテックス、油、香料および保存剤が挙げられる。

【０１９９】

職業性皮膚炎は、労働環境中のアレルゲンまたは刺激物への曝露から生じるＡＣＤまたはＩＣＤである。

【０２００】

さらに、ＩＴＫ阻害剤は、ある特定のウイルスおよび細菌感染、移植片拒絶、敗血性ショック、急性または慢性移植片対宿主疾患、リウマチ性多発筋痛、サルコイドーシス、アジソン病およびレイノー症候群の処置において有用であり得る。

【０２０１】

一実施形態では、ＩＴＫ阻害剤が指示される障害または状態は、皮膚科学的状態である。別の実施形態では、ＩＴＫ阻害剤が指示される皮膚科学的状態は、皮膚炎である。別の実施形態では、ＩＴＫ阻害剤が指示される皮膚炎は、アトピー性皮膚炎である。

【０２０２】

本発明の化合物は、１つまたは複数の他の薬理活性化合物と有用に組み合わせることができる。そのような組合せは、患者のコンプライアンス、投薬の容易性および相乗的活性を含む、有意な利点の可能性を提供する。

【０２０３】

本発明のさらなる態様では、別の薬理活性化合物、または２つ以上の他の薬理活性化合物と組み合わせた本発明の化合物が提供される。

【０２０４】

そのような組合せにおいて、本発明の化合物と、他の薬理活性化合物とは、単回剤形（例えば、クリームもしくは軟膏などの局所投与のための組成物）中などにおいて同時に、連続的に、または個別的に投与することができる。

【０２０５】

１つまたは複数のさらなる治療剤を、以下の任意の薬剤または薬剤型から選択することができる：

- ・スルファサラジン、メサラジン、アザチオプリン、抗体（例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、ベリムマブ、タネズマブ、ラニビズマブ、ベバシズマブ、メポリズマブ、セルトリズマブ、ナタリズマブ、およびベドリズマブ）、６－メルカプトプリン、ヒドロキシクロロキン、モフェチル、ミコフェノール酸ナトリウム、レフルノミド、リツキサンの、ソルメドロール、デポメドロール、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）（例えば、アスピリン、イブプロフェン、セレコキシブ、バルデコキシブ、ＷＢＩ－１００１およびＭＲＸ－６）、およびコルチコステロイド（例えば、ベタメタゾン、デキサメタゾン、およびプレドニゾン）などの、自己免疫障害および／または炎症障害を処置するための薬剤；

- ・免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、およびピメクロリムス）、抗体（例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、デュピルマブ、オマリズマブ、およびエファリズマブ）、ＴＮＦ阻害剤（例えば、エタネルセプト）、ＰＤＥ４阻害剤（例えば、クリサボロール）、および局所コルチコステロイド（例えば、フルオシノニド、マブラコラット、ヒドロコルチゾン、デソニド、アルクロメタゾン、トリウムシノロン、およびデソキシメタゾン）などの、皮膚科学的状態を処置するための薬剤；

- ・オキシメタゾリン、リファンピン、抗ヒスタミン剤（例えば、フェキソフェナジン、ロラチジン、デスロラチジン、レボセチリジン、メタピリレン、セチリジン）、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト（例えば、モンテルカストおよびザフィルルカスト）、５－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質（ＦＬＡＰ）アンタゴニスト、ムスカリン受容体アンタゴニスト（例えば、チオトロピウムおよびイプラトロピウム）、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、フルチカゾ

10

20

30

40

50

ン、モメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、シクレソニド、およびベクロメタゾン）、ベータ-2アゴニスト（例えば、サルメテロール、アルブテロール、サルブタモール、フェノテロール、およびフォルモテロール）、および抗体（例えば、オマリズマブ）などの、呼吸器状態を処置するための薬剤；

- ・メトトレキサート、アザチオプリン、およびNSAID（例えば、アスピリン、イブプロフェン、セレコキシブ、バルデコキシブ、WBI-1001およびMRX-6）などの、関節障害を処置するための薬剤；

- ・ウルソデオキシコール酸、クロロキン、キナクリン、メチルノルエフリン、フェニルエフリン、メトキサミン、オキシメタゾリン、テオフィリン、PDE5阻害剤（例えば、シルденаフィル、バルденаフィル、およびタダラフィル）、PDE4阻害剤（例えば、クリサボロール、イブディラスト、シロミラスト、ロフルミラスト、およびアムプレミラスト）、およびキニンB1またはB2受容体アンタゴニストなどの、心血管および代謝障害を処置するための薬剤；ならびに

- ・シクロホスファミドなどの、神経炎症障害を処置するための薬剤。

【0206】

1つまたは複数のさらなる治療剤を、以下の薬剤のいずれかから選択することもできる；

- ・アブロシチニブ、バリシチニブ、ブレボシチニブ、セルデュラチニブ、デセルノチニブ、デルゴシチニブ、フェドラチニブ、フィルゴチニブ、ガンドチニブ、イルギナチニブ、イタシチニブ、レスタウルチニブ、モメロチニブ、オクラシチニブ、パクリチニブ、ペフィシチニブ、リトレシチニブ、ルキソリチニブ、トファシチニブ、ウパダシチニブ、ATI-502、BMS-986165、JTE052、PF-06826647、SNA-152、およびSHR-0302などの、JAK阻害剤；

- ・タピナロフなどの、アリアル炭化水素受容体アゴニスト；

- ・PF-06650833などのIRAK4阻害剤；

- ・カルシポトリエンなどのビタミンDアナログ；

- ・アリトレチノインなどのレチノイン酸誘導体；

- ・VTP-38543などの肝臓X受容体（LXR）選択的アゴニスト；

- ・ZPL-389などのH4受容体アンタゴニスト；

- ・アブレピタントおよびトラジピタントなどのNK1受容体アンタゴニスト；

- ・フェビピプラントおよびOC-459などのCRT2受容体アンタゴニスト；

- ・SUN13834などのキマーゼ阻害剤；

- ・SB-011およびGR-MD-02などのGATA-3阻害剤；

- ・VTP-43742、ARN6039、TAK-828およびJTE-451などのRORインバースアゴニスト；

- ・PF-06763809などのイムノモジュレーター；ならびに

- ・限定されるものではないが、R-348、フォスタマチニブ、マスチニブ、ミバボチニブ、スペルブルチニブ、フェネブルチニブ、セルデュラチニブ、イブルチニブ、エントスプレチニブおよびチラブルチニブなどのSYKおよびBTKの阻害剤。

【0207】

少なくとも1つが本発明の化合物を含有する、2つ以上の医薬組成物を、組成物の同時投与にとって好適なキットの形態で都合良く組み合わせることができることは、本発明の範囲内にある。したがって、本発明のキットは、少なくとも1つが本発明の化合物を含有する、2つ以上の別々の医薬組成物を含み、容器、分割ボトル、または分割ホイルパッケージなどの、前記組成物を別々に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装のために使用される使いやすいブリスターパックである。本発明のキットは、異なる剤形（例えば、局所、経口、非経口など）を投与するために、異なる投薬間隔で別々の組成物を投与するために、または互いに対して別々の組成物を滴定するために特に好適である。コンプライアンスを補助するために、キットは、典型的には、投与のための指示書を含み、いわゆる記憶補助装置と共に提供することができる。

【0208】

別の態様では、本発明は、ITK阻害剤が指示される障害の処置における同時的、個別的または連続的使用のための組合せ調製物としての1つまたは複数のさらなる治療活性薬剤と一緒に、本発明の化合物を含む医薬製品（キットの形態で、など）を提供する。

【0209】

処置に対する本明細書における全ての参照は、治療的、緩和的および予防的処置を含むことが理解されるべきである。

【0210】

本発明を例示する、以下に記載の非限定的な実施例および調製において、ならびに上記のスキームにおいて、省略形、定義および分析手順は以下を指すことができる：

10

AcOHは、酢酸である；

Ac₂Oは、無水酢酸である；

APCは、アロフィコシアニンである；

aq.は、水性である；

atmは、気圧である；

ATPは、アデノシン5'-三リン酸二ナトリウム塩三水和物である；

BINAPは、(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)である；

Bocは、tert-ブトキシカルボニルである；

BOC₂Oは、BOC無水物、ジ-tert-ブチルジカルボン酸である；

20

brは、ブロードである；

BTFHは、フルオロビス(テトラメチレン)ホルマミジニウムヘキサフルオロリン酸である；

BTkは、Brutonのチロシンキナーゼである；

°Cは、摂氏温度である；

CBZは、カルボキシベンジル(ベンジルオキシカルボニルとしても公知)である；

CD₃ODは、重水素-メタノールである；

CDCl₃は、重水素-クロロホルムである；

CMPiは、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド、向山試薬である；

conc.は、濃縮である；

30

CSAは、カンファースルホン酸である；

δは、化学シフトである；

dは、ダブルットである；

ddは、ダブルットのダブルットである；

dddは、ダブルットのダブルットのダブルットである；

ddqは、カルテットのダブルットのダブルットである；

dtは、トリプレットのダブルットである；

DASTは、三フッ化ジエチルアミノ硫黄である；

DCMは、ジクロロメタンである；

DCEは、1,2-ジクロロエタンである；

40

Dess-Martinペリオジナンは、3-オキソ-1,3-ジヒドロ-1λ⁵,2-ベンゾヨードキソール-1,1,1-トリイソトリアセテートである；

DHPは、ジヒドロピランである；

DMApは、4-ジメチルアミノピリジンである；

DMAcは、ジメチルアセトアミドである；

DMFは、N,N-ジメチルホルムアミドである；

DMSOは、ジメチルスルホキシドである；

DPPAは、ジフェニルホスホリルアジドである；

EDCIは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリドである；

50

e e は、鏡像体過剰率である；
e q は、当量である；
E D T A は、エチレンジアミン四酢酸である；
E S I - M S は、電子スプレーイオン化質量分析である；
E t O A c は、酢酸エチルである；
E t O H は、エタノールである；
E t O N a は、ナトリウムエトキシドである；
E t ₃ N は、トリエチルアミンである；
E t ₃ S i H は、トリエチルシランである；
g は、グラムである；
h は、時間である；
H A T U は、1 - [ビス（ジメチルアミノ）メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ
[4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシド、ヘキサフルオロホスフェートである；
H B T U は、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 -
イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェートである；
H E P E S は、(4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸) で
ある；
H P L C は、高圧液体クロマトグラフィーである；
i P r ₂ N E t は、ヒューニツヒ塩基としても知られる、N, N - ジイソプロピルエチル
アミンである；
i P r O H は、2 - プロパノールとしても公知のイソプロパノールである；
K g は、キログラムである；
K O A c は、酢酸カリウムである；
K O t B u は、カリウム t e r t - ブトキシドである；
L は、リットルである；
L C M S は、液体クロマトグラフィー質量分析である；
L D A は、リチウムジイソプロピルアミドである；
L i H M D S は、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドとしても知られる、リチウム
ヘキサメチルジシラジドである；
m は、マルチプレットである；
M は、モル濃度である；
M e C N は、アセトニトリルである；
M e N H ₂ は、メチルアミンである；
M e O H は、メタノールである；
M H z は、メガヘルツである；
m i n は、分である；
m L は、ミリリットルである；
m m は、ミリメートルである；
m m o l は、ミリモルである；
m o l は、モルである；
M S m / z は、質量スペクトルのピークである；
M T B E は、メチル t e r t - ブチルエーテルである；
n - B u L i は、n - ブチルリチウムである；
濃度の文脈における N は、規定である
N a H M D S は、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドである；
N a O t B u は、ナトリウム t e r t - ブトキシドである；
N B S は、N - プロモスクシンイミドである；
N H ₄ O H は、33 M アンモニア水である；
N M P は、N - メチル - 2 - ピロリドンである；
N M R は、核磁気共鳴である；

10

20

30

40

50

P C C は、クロクロム酸ピリジニウムである；
 P D C は、重クロム酸ピリジニウムである；
 P d₂ (d b a)₃ は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）である；
 P d / C は、炭素上のパラジウムである；
 P d (d p p f) C l₂ は、[1 , 1' -ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）である；
 P d (O A c)₂ は、酢酸パラジウム（II）である；
 P d (O H)₂ / C は、炭素上の水酸化パラジウム（II）である；
 P d (P h₃ P)₄ は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）である；
 P E は、石油エーテルである；
 P h C H₃ は、トルエンである；
 P M B は、パラメトキシベンジルである；
 P S I は、ポンド毎平方インチである；
 p T S A は、p -トルエンスルホン酸一水和物である；
 q は、カルテットである；
 Q p h o s は、1 , 2 , 3 , 4 , 5 -ペンタフェニル - 1' -（ジ - t e r t -ブチルホスフィノ）フェロセンである；
 q u i n t は、クインテットである；
 R T は、室温である；
 s は、シングレットである；
 s a t . は、飽和である；
 S E M - C l は、2 -（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリドである；
 S F C は、超臨界流体クロマトグラフィーである；
 S P h o s は、2 -ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' -ジメトキシビフェニルである；
 t は、トリプレットである；
 t t は、トリプレットのトリプレットである；
 t - B u D a v e P h o s は、2 -ジ - t e r t -ブチルホスフィノ - 2' -（N , N -ジメチルアミノ）ビフェニルである；
 t - B u O H は、t e r t -ブタノールである；
 T C E P は、トリス（2 -カルボキシエチル）ホスフィンである；
 T C F H は、N , N , N' , N' -テトラメチルクロロホルムアミジニウムヘキサフルオロリン酸である；
 T E M P O は、テトラメチルピペリジンN -オキシルである；
 T F A は、トリフルオロ酢酸である；
 T F A A は、無水トリフルオロ酢酸である；
 T G A は、熱重量分析である；
 T H F は、テトラヒドロフランである；
 T M S C F₃ は、トリフルオロメチルトリメチルシランである；
 T M S O T f は、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸である；
 T₃ P は、プロピルホスホン酸無水物である；
 T r i s は、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンである；
 μ L は、マイクロリットルである；
 μ m は、マイクロメートルである；
 μ m o l は、マイクロモルである；
 v / v は、体積 / 体積である；
 w / v は、重量 / 体積である；
 X a n t P h o s は、4 , 5 -ビス（ジフェニルホスフィノ） - 9 , 9 -ジメチルキサンテンである；および

10

20

30

40

50

ZnEt_2 は、ジエチル亜鉛である。

【0211】

別途記述しない限り、全ての反応は、窒素雰囲気下で実行される。RT（室温）は、一般に、約 22°C （ $\pm 5^\circ\text{C}$ ）を意味すると取られる。別途記述しない限り、用語「濃縮」とは、減圧下での回転式エバポレーターの使用による、溶媒などの揮発性化合物の除去のプロセスを指す。

【0212】

^1H NMR スペクトルは、全ての事例において、提唱された構造と一致していた。 ^1H NMR に関する特徴的な δ は、主要ピークの指定のための従来の省略形を使用して、残留溶媒シグナルに対して報告される（ CDCl_3 については、 $\delta\text{H} = 7.27\text{ ppm}$ ； $\text{DMSO}-d_6$ については、 $\delta\text{H} = 2.50\text{ ppm}$ 、 CD_3OD については、 $\delta\text{H} = 3.30\text{ ppm}$ ）。当業者であれば、互変異性体が NMR データ内に記録されることがあり、一部の交換可能なプロトンが目に見えないことがあることを理解するであろう。同様に、当業者であれば、回転異性体の混合物が NMR データ内に記録されることがあることを理解するであろう。

10

【0213】

質量スペクトルは、いずれかの ESI-MS を使用して記録された。関連する場合および別途記述しない限り、提供される m/z データは、同位体 ^{19}F 、 ^{35}Cl 、 ^{79}Br および／または ^{81}Br に関するものである。

20

【0214】

用語「クロマトグラフィー」とは、 EtOAc ／ヘプタンもしくはメタノール／DCM またはそのいくつかの組合せのいずれかの混合物または勾配からなる移動相を用いる、シリカゲルクロマトグラフィーを指す。

【0215】

シリカゲルクロマトグラフィー、分取 HPLC または SFC クロマトグラフィーが使用された場合、当業者であれば、任意の好適な溶媒または溶媒の組合せを用いて、所望の化合物を精製することができることを理解するであろう。

【0216】

以下の調製および実施例の化合物に関する命名は、IUPAC（国際純正応用化学連合）に従って、ChemDraw Professional 19.0、Perkin Elmer を使用して生成された。

30

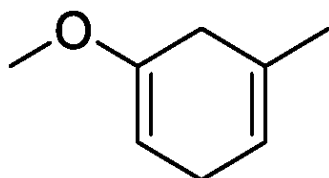
【0217】

調製物

調製物 1：1-メトキシ-5-メチルシクロヘキサ-1,4-ジエン（化合物 2）

【0218】

【化19】



40

【0219】

無水アンモニア（1.40 kg、82.2 mol）を約 -55°C で $t\text{-BuOH}$ （1.50 L）および THF（1.0 L）中の 1-メトキシ-3-メチルベンゼン（化合物 1、500 g、4.09 mol）の溶液に通気した。温度を約 -50°C から -60°C の間に維持したままで、リチウム砂（62.5 g、9.0 mol）を混合物に添加した。添加の後に、反応混合物を約 -50°C から -60°C の間で約 2 時間攪拌し、次いで、ゆっくりと約 15°C まで温めた。アンモニアを蒸発させ、混合物を NH_4Cl （500 g、9.35 m

50

o l)、続いて、水(500 mL)で処理した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2×500 mL)で抽出した。合わせたEtOAc層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た。収量: 404 g (80%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.41 (tt, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.77 (ddq, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 1.70 (dq, 3H).

【0220】

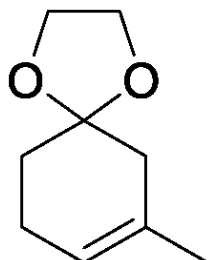
調製物 2

7-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン

【0221】

【化20】

10



【0222】

20

DCM(4.0 L)中の化合物2(500 g、4.03 mol)の溶液を約-10℃から0℃の間で、(±)-10-カンファースルホン酸(46.8 g、201 mmol)およびエチレングリコール(399 g、6.04 mol)で処理した。混合物を約0℃で約30分間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(2 L)、次いで、水(2×2 L)で順に洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た。収量: 621 g (100%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.38 (td, 1H), 3.95 (t, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 6H), 1.67 (d, 3H).

【0223】

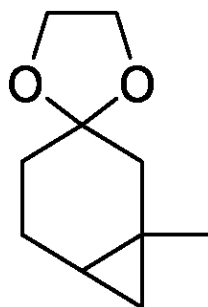
調製物 3

1-メチルスピロ[ビスクロ[4.1.0]ヘプタン-3,2'-[1,3]ジオキサラン]

【0224】

【化21】

30



40

【0225】

DCM(2.0 L)中の ZnEt_2 (1.00 M、3.89 L)の溶液を約0℃まで冷却し、TFA(444 g、3.89 mol、288 mL)を用いて約0℃で滴下処理した。混合物を約0℃で約30分間攪拌し、その後、 CH_2I_2 (314 mL、3.89 mol)を約0℃で滴下した。混合物を約0℃で約30分間攪拌した。温度を約0℃に維持して調製物2(300 g、1.95 mol)を滴下し、生じた混合物を約0℃で約30分間

50

攪拌した。反応混合物を水（１Ｌ）中に注ぎ、ＤＣＭ（３×１．７５Ｌ）で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た。収量：３００ｇ（９２％）。 ^1H

NMR（４００ MHz, CDCl_3 ） δ = ３．７８ - ３．９３（m, ４H）, ２．０１ - ２．１３（m, １H）, １．７９ - １．８４（m, １H）, １．６７ - １．７５（m, ２H）, １．３６ - １．４７（m, １H）, １．２７（m, １H）, １．０３（s, ３H）, ０．６１ - ０．７３（m, １H）, ０．２５ - ０．３５（m, ２H）。
【０２２６】

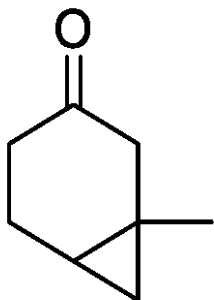
調製物 ４

１－メチルビスクロ〔４．１．０〕ヘプタン－３－オン

【０２２７】

10

【化２２】



20

【０２２８】

THF（１．５Ｌ）および水（３００ｍＬ）中の調製物 ３（３００ｇ、１．７８ｍｏｌ）の溶液を $\text{pTSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （３４．０ｇ、１７８ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約 ６０℃で約 ３時間攪拌し、RTまで冷却し、pHが ６～７となるまで飽和 NaHCO_3 水溶液で処理した。混合物を MTBE（３×５００ｍＬ）で抽出し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量：８５．７ｇ（３９％）。 ^1H NMR（４００ MHz, CDCl_3 ） δ = ２．６０ - ２．４０（m, ２H）, ２．３２ - ２．１８（m, ２H）, ２．１１ - １．９３（m, ２H）, １．１３（s, ３H）, １．０３ - ０．９４（m, １H）, ０．４８ - ０．３９（m, ２H）。
【０２２９】

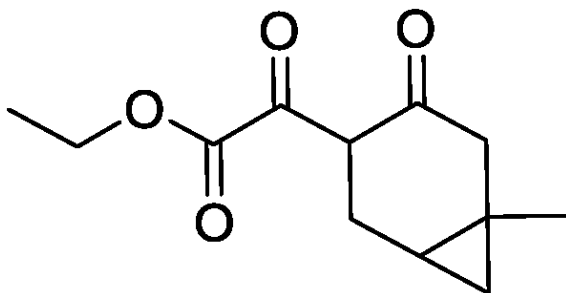
30

調製物 ５

２－（６－メチル－４－オキシビスクロ〔４．１．０〕ヘプタン－３－イル）－２－オキソ酢酸エチル（５）

【０２３０】

【化２３】



40

【０２３１】

エタノール（１．０Ｌ）中の調製物 ４（２００ｇ、１．６１ｍｏｌ）の溶液を約 ０℃でナトリウムエトキシド（１２６ｇ、１．７７ｍｏｌ）で処理した。シュウ酸ジエチル（２

50

59 g、1.77 mol、242 mL) を約 0℃で加え、混合物を RT まで徐々に温め、約 1 時間攪拌した。混合物を 1 N の HCl (1.25 L) 中に注ぎ、DCM (3×1 L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物が提供された。収量：350 g (97%)。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 225.1

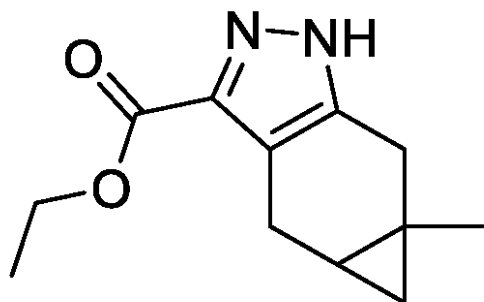
【0232】

調製物 6

5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-カルボン酸エチル

【0233】

【化24】



10

20

【0234】

エタノール (1.5 L) 中の調製物 5 (350 g、1.56 mol) の溶液に、ヒドラジン水和物 (79.7 g、1.56 mol) を約 0℃で加えた。生じた混合物を RT で約 2 時間攪拌した。混合物を H₂O (2.5 L) で処理し、DCM (3×2 L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物が提供された。収量：200 g (58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

= 8.95 (s, 1H), 4.36 (q, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 1H), 0.37 - 0.29 (m, 1H), 0.18 (t, 1H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 221.1.

30

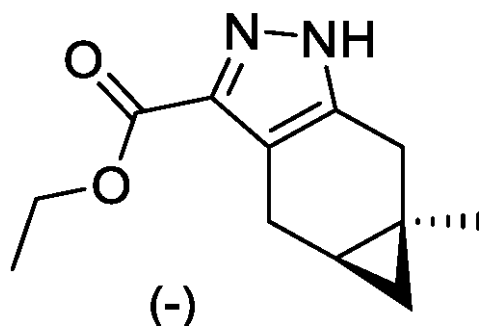
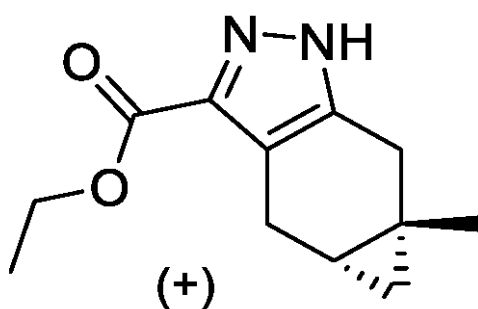
【0235】

調製物 6a および 6b

(4aR, 5aS) - 5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-カルボン酸エチル (6a) および (4aS, 5aR) - 5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-カルボン酸エチル (6b)

【0236】

【化25】



40

【0237】

50

調製物 6 をキラル SFC (Chiral Tech OZ-H 250 mm × 4.6 mm、5 μm のカラム、20 % のメタノール (0.2 % v/v の 7 M の NH₃ / メタノール) および 80 % の CO₂ の移動相; 流速 3.0 mL / 分を使用) によって分離して、表題化合物を得た。

調製物 6 a : 保持時間 = 3.89 分、100 % ee、 $[\alpha]^{20}_D = +67.1$ (c = 4.2、メタノール); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 221.1。

調製物 6 b : 保持時間 = 4.76 分、98.9 % ee、 $[\alpha]^{20}_D = -80.2$ (c = 4.7、メタノール)、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.33 (q, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 1.34 (t, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.07 - 0.96 (m, 1H), 0.34 - 0.26 (m, 1H), 0.16 (t, 1H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 221.1.

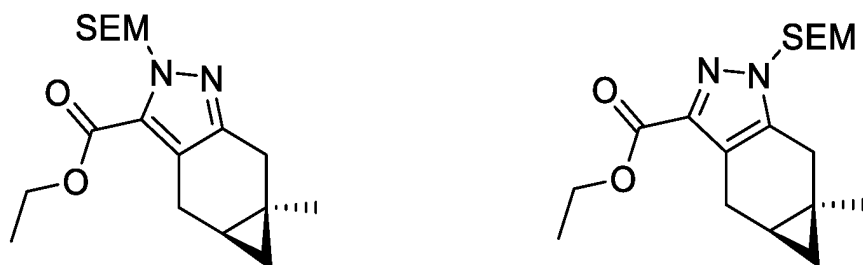
【0238】

調製物 7 a および 7 b

(4 a S, 5 a R) - 5 a - メチル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 2, 4, 4 a, 5, 5 a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール - 3 - カルボン酸エチル (7 a) および (4 a S, 5 a R) - 5 a - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4 a, 5, 5 a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール - 3 - カルボン酸エチル (7 b)

【0239】

【化26】



【0240】

THF (500 mL) 中の水素化ナトリウム (60 % の懸濁液、19.3 g、483 mmol) の懸濁液を約 0 °C で THF (1.25 L) 中の調製物 6 b (103 g、467.6 mmol) の溶液で処理した。約 30 分後に、SEM-Cl (81.9 g、491 mmol) を約 0 °C で添加し、混合物を約 0 °C で約 3 時間攪拌した。混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (500 mL) を用いて約 0 °C で処理した。混合物を EtOAc (3 × 500 mL) で抽出し、ブライン (500 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物が提供された。

調製物 7 a : 収量 : 5.5 g (3.3 %), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 5.63 (s, 2H), 4.27 (qt, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.18 (d, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.64 (d, 1H), 1.30 (t, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.05 (dt, 1H), 0.78 - 0.68 (m, 2H), 0.31 (dd, 1H), 0.02 (d, 1H), -0.11 (s, 9H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 351.3

調製物 7 b : 収量 : 138 g (84 %), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.48 - 5.30 (m, 2H), 4.37 (q, 2H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 3.23 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 3.02

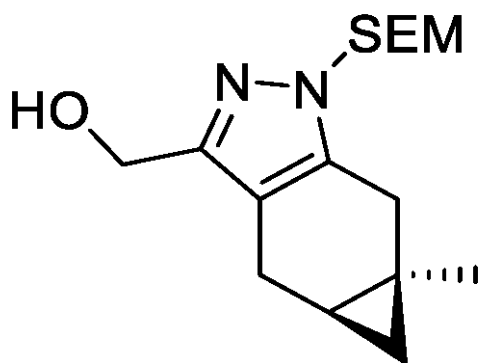
- 2.86 (m, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 1H), 1.36 (t, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.13 - 0.95 (m, 1H), 0.85 (ddt, 2H), 0.42 - 0.27 (m, 1H), 0.18 (t, 1H), -0.05 (s, 9H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 351.3, $[\alpha]^{20}_D = -30.9$ (c = 1、メタノール)

【0241】

調製物 8

((4 a S, 5 a R) - 5 a - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メ

チル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)メタノール
 【0242】
 【化27】



10

【0243】

約0℃のTHF(500mL)中のLiAlH₄(14.94g、393.7mmol)の懸濁液を、THF(1L)中の調製物7b(138g、393.7mmol)の溶液で滴下処理した。混合物を約15℃で約2時間攪拌した。混合物を約0℃まで冷却し、H₂O(15mL)、15%のNaOH水溶液(15mL)、およびH₂O(30mL)の滴下、次いでMgSO₄によって順次処理した。生じた混合物を約30分間攪拌し、EtOAc(500mL)で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物を得た。収量：110g(91%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 5.35 - 5.23 (m, 2H), 4.59 (dd, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.03 (d, 1H), 2.86 - 2.81 (m, 2H), 2.64 (d, 1H), 1.90 (t, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.04 (dq, 1H), 0.88 (td, 2H), 0.36 (dd, 1H), 0.23 (t, 1H), -0.03 (d, 9H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 309.3、[α]_D²⁰ = -18.3 (c = 1、メタノール)。

20

【0244】

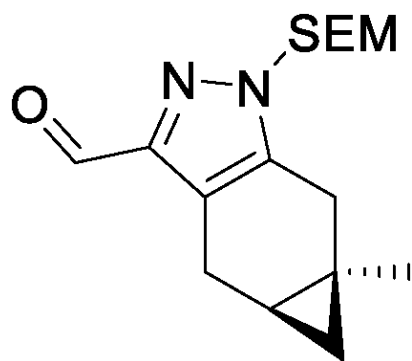
調製物9

(4aS, 5aR) - 5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-カルボアルデヒド(9)

30

【0245】

【化28】



40

【0246】

DCM(1.5L)中の調製物8(110.13g、0.36mol)の溶液を活性化MnO₂(310g、3.57mol)で処理し、生じた混合物をRTで約16時間攪拌した。混合物をCelite(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗

50

生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量：96 g (88%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.86 (s, 1H), 5.52 - 5.38 (m, 2H), 3.50 (dd, 2H), 3.11 (dd, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.08 - 1.02 (m, 1H), 0.81 (td, 2H), 0.39 (dd, 1H), 0.08 (t, 1H), -0.07 (s, 9H); LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 307.3、 $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -38.9$ ($c = 1$ 、メタノール)。

【0247】

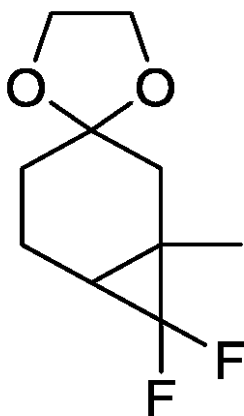
調製物 10

7, 7-ジフルオロ-1-メチルスピロ[ビスクロ[4.1.0]ヘプタン-3, 2'-[1, 3]ジオキソラン]

10

【0248】

【化29】



20

【0249】

以下の反応を26個の平行バッチで実施した。THF (1.20 L) 中の化合物 2 (150 g、972 mmol) の溶液を TMSCF_3 (276 g、1.95 mol) およびヨウ化ナトリウム (75.8 g、506 mmol) で処理した。混合物を約70°Cで約16時間攪拌した。26個の反応混合物を室温まで冷却し、合わせた。混合物を水 (10 L) で希釈し、MTBE (4×3 L) で抽出した。有機相をブライン (8 L) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、表題化合物が提供された。収量：4.30 kg (83%)。

30

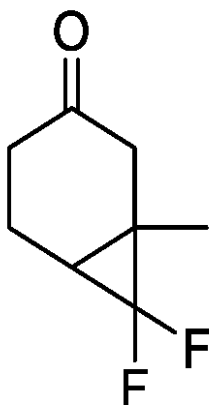
【0250】

調製物 11

7, 7-ジフルオロ-1-メチルビスクロ[4.1.0]ヘプタン-3-オン

【0251】

【化30】



40

50

【0252】

以下の反応を5個の平行バッチで実施した。THF (10 L) 中の調製物10 (860 g、4.21 mol) の混合物を、3 MのHCl (2.6 L) を用いてRTで処理した。混合物をRTで約16時間攪拌した。5個の反応混合物を合わせ、MTBE (4×2.5 L) で抽出し、飽和NaHCO₃水溶液 (5 L) およびブライン (5 L) で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、表題化合物が提供された。収量：3.50 kg。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.56 (br d, 1H), 2.38 - 2.13 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.27 (br s, 3H).

10

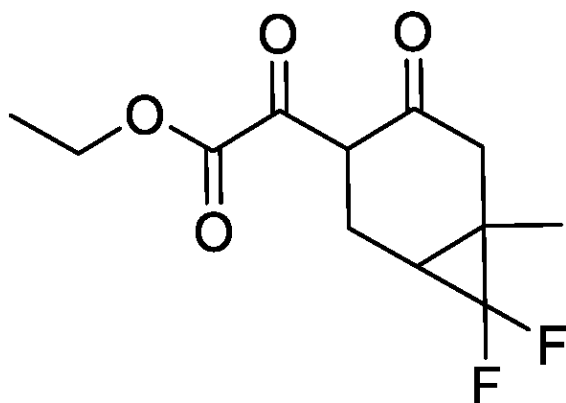
【0253】

調製物12

2-(7,7-ジフルオロ-6-メチル-4-オキソビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル)-2-オキソ酢酸エチル

【0254】

【化31】



20

【0255】

以下の反応を8個の平行バッチで実施した。エタノール (1.25 L) 中の調製物11 (250 g、1.56 mol) の溶液を、ナトリウムエトキシド (112 g、1.65 mol) を少しずつ用いて約0℃で処理した。生じた混合物を、シュウ酸ジエチル (242 g、1.65 mol) を用いて約0℃で処理した。反応混合物をRTで約1時間攪拌した。8個のバッチを合わせた。混合物を3 MのHCl水溶液 (8.00 L) 中に注ぎ、DCM (3×2 L) で抽出した。有機抽出物をブライン (5 L) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、表題化合物が提供された。収量：3.20 kg (98%)

30

【0256】

調製物13

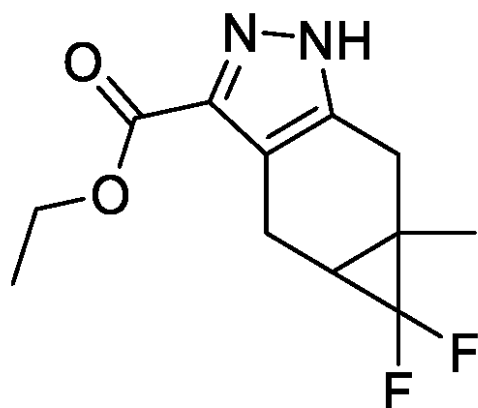
5,5-ジフルオロ-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-カルボン酸エチル

40

【0257】

50

【化 3 2】



10

【0258】

以下の反応を8個の平行バッチで実施した。エタノール（2 L）中の調製物12（400 g、1.54 mol）の懸濁液を、ヒドラジン水和物（76.9 g、1.54 mol）を用いて約0℃で処理した。反応混合物をRTで約16時間攪拌した。ワークアップのために8個の反応混合物を合わせた。反応混合物を濃縮し、残渣をH₂O（5 L）中に取り、EtOAc（5×2 L）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。粗生成物をRTの6：1（v/v）のEtOAc／エタノール（3 L）から摩砕して、表題化合物が提供された。収量：1.0 Kg。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ = 12.03 - 10.65 (br m, 1H), 4.38 (q, 2H), 3.30 - 3.04 (m, 3H), 2.79 (dd, 1H), 1.57 (br dd, 1H), 1.34 - 1.43 (m, 6H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 257.1.

20

【0259】

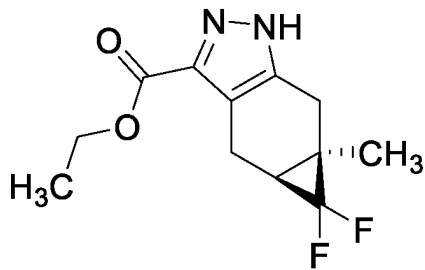
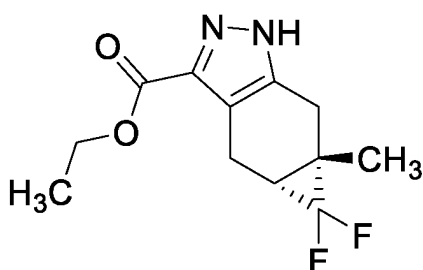
調製物14および15

エチル（4aR, 5aS）-5,5-ジフルオロ-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-カルボキシレート（14）およびエチル（4aS, 5aR）-5,5-ジフルオロ-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-カルボキシレート（15）

30

【0260】

【化 3 3】



40

【0261】

調製物13を、キラルSFCによって、Chiral Tech AD-H 250 mm×21.2 mm 5 μmのカラム、CO₂（g）／メタノール＝80：20およびメタノール中に0.2%の7NのNH₃の移動相、200 mL／分の流速を使用して分離した。

【0262】

SFC分析方法：Chiral Tech AD-H 250 mm×4.6 mm×5 μ

50

m、 $A = CO_2$ 、 $B =$ メタノール中に $0.2\% \text{ v/v}$ の NH_3 （メタノール中に 7 N の NH_3 として）、勾配 = $0 \sim 1$ 分間の 5% の B 、 $1 \sim 9.5$ 分間の $5 \sim 60\%$ の B 勾配、 $9.5 \sim 10$ 分間の $60 \sim 5\%$ の B 勾配。

調製物 14：SFC 分析方法によって $100\% \text{ ee}$ 、保持時間 = 4.605 分

調製物 15：SFC 分析方法によって $99.85\% \text{ ee}$ 、保持時間 = 5.565 分

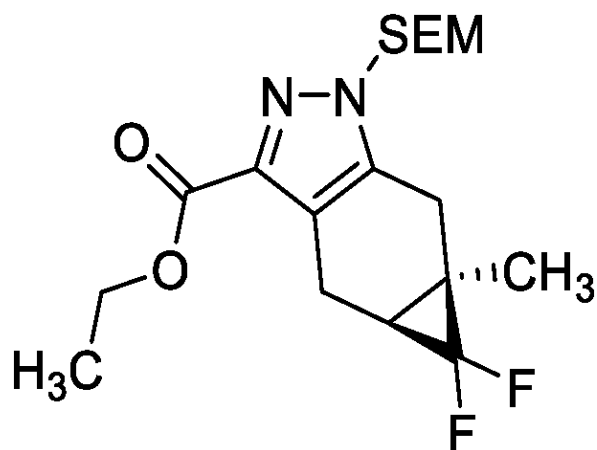
【0263】

調製物 16

(4aS, 5aR) - 5, 5 - ジフルオロ - 5a - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール - 3 - カルボン酸エチル

【0264】

【化34】



【0265】

約 0°C まで冷却された THF (20 mL) 中の水素化ナトリウム (60% の懸濁液、 4.25 g 、 106 mmol) の混合物を THF (100 mL) 中の調製物 15 (18.16 g 、 70.87 mmol) の溶液で約 45 分かけて滴下処理した。混合物を約 0°C で約 1 時間攪拌し、その後、THF (80 mL) 中の SEM-Cl (17.7 g 、 106 mmol) で滴下処理した。生じた混合物を RT で約 48 時間攪拌した。反応混合物を氷上にゆっくりと注ぎ、EtOAc で $3 \times$ 抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / ヘプタン = $0 \sim 20\%$) によって精製して、 25.8 g (94%) の表題化合物が提供された。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $CDCl_3$) δ $5.50 - 5.40$ (m, 2H), 4.40 (q, 2H), $3.55 - 3.47$ (m, 2H), $3.26 - 3.05$ (m, 3H), 2.76 (br dd, 1H), $1.62 - 1.54$ (m, 1H), $1.44 - 1.35$ (m, 6H), $0.94 - 0.81$ (m, 2H), -0.03 (s, 9H); LC-MS m/z ($M+H$) $^+ = 387.4$.

【0266】

調製物 17

((4aS, 5aR) - 5, 5 - ジフルオロ - 5a - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール - 3 - イル) メタノール

【0267】

10

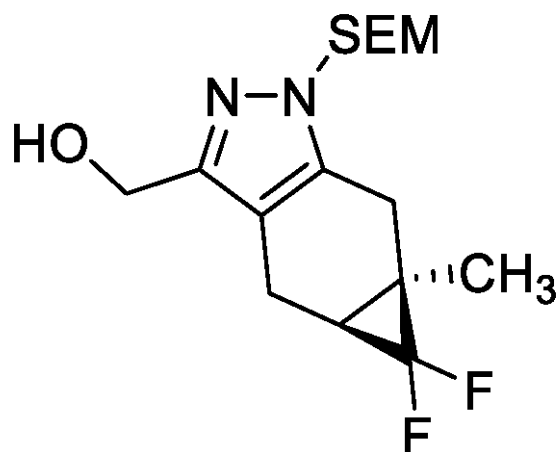
20

30

40

50

【化 3 5】



10

【0268】

約 -5°C のTHF (100 mL) 中の調製物16 (25.84 g、66.86 mmol) の溶液を、温度を $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ に制御するような速度でLiAlH₄ (100 mL、THF中に1 M) の溶液を用いて滴下処理した。混合物を約 0°C で約1時間攪拌し、RTまで徐々に温め、約4時間攪拌した。混合物を約 -10°C まで冷却し、約30分間にわたって6 NのNaOH (45 mL) で滴下処理した。濃い混合物の攪拌を助けるためにEtOAcを加え、スラリーをRTまで温めた。無水MgSO₄を加え、攪拌を約30分間続けた。混合物を濾過し、固形物をEtOAcですすいだ。濾液を濃縮して、表題化合物が提供された (21.89 g、95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.38 - 5.21 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 3.08 (br d, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.40 (br s, 3H), 0.94 - 0.80 (m, 2H), -0.03 (s, 9H); LC-MS m/z (M+H)⁺ = 345.5.

20

【0269】

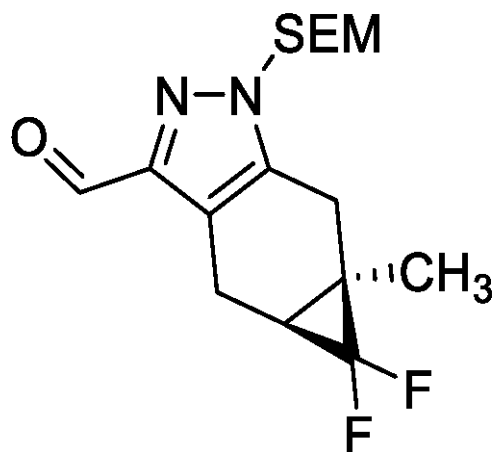
調製物18

30

(4aS, 5aR) - 5, 5 - ジフルオロ - 5a - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール - 3 - カルボアルデヒド

【0270】

【化 3 6】



40

【0271】

50

DCM (25 mL) 中の調製物 17 (21.89 g、63.55 mmol) の溶液を約 0℃まで冷却した。DCM (250 mL) 中のデスマーチンペルヨージナン (33.7 g、79.4 mmol) の溶液を、0℃で約 20 分間かけて滴下した。混合物を、2.2%の水/DCM (50 mL) を用いて約 45 分間にわたって約 0℃で滴下処理した。混合物を RT まで温め、約 4 時間攪拌した。混合物を 1 N の NaOH (380 mL) で処理し、約 30 分間攪拌した。二相混合物を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / ヘプタン = 0 ~ 50%) によって精製して、表題化合物が提供された (17.8 g、82%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 5.52-5.35 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 2H), 3.27-3.05 (m, 4H), 2.82-2.66 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 0.98-0.80 (m, 2H), 0.08 - -0.13 (m, 9H); LC-MS m/z (M+H)⁺ = 343.3.

10

【0272】

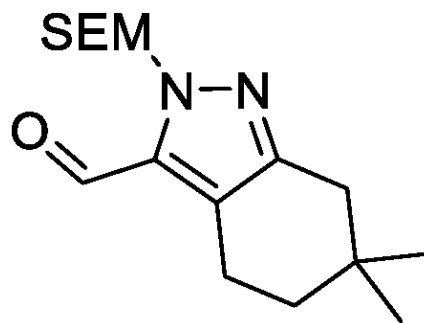
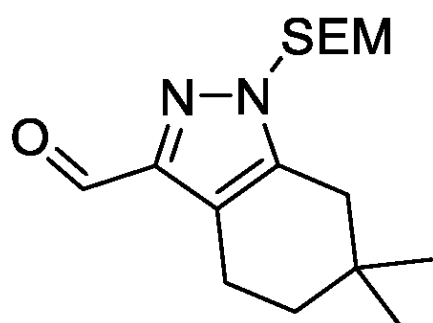
調製物 19

6,6-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボアルデヒドおよび 6,6-ジメチル-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-カルボアルデヒド

【0273】

【化37】

20



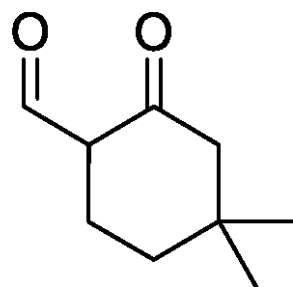
30

【0274】

ステップ 1: 4,4-ジメチル-2-オキソシクロヘキサン-1-カルボアルデヒド (19a)

【0275】

【化38】



40

【0276】

THF (2.6 L) 中の水素化ナトリウム (60%の懸濁液、43.6 g、1.09 mol) の懸濁液に、約 30℃で 3,3-ジメチルシクロヘキサン-1-オン (125 g、991 mmol) を添加した。反応混合物を約 1 時間攪拌した。ギ酸エチル (147 g、1.98 mol) を約 35℃で添加し、約 40℃で約 18 時間攪拌した。反応混合物を、

50

125 g の 3, 3-ジメチルシクロヘキサン-1-オンおよび同様の割合の他の試薬を使用した同一の反応物と合わせた。混合物を 1 M の HCl で約 pH 3 まで酸性化した。混合物を EtOAc (2 L × 2) で抽出した。EtOAc 抽出物を合わせ、濃縮して、表題化合物 (240 g、79%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 14.60 - 14.21 (m, 1H), 8.88 - 8.64 (m, 1H), 2.39 (t, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.46 (t, 2H), 0.98 (s, 6H).

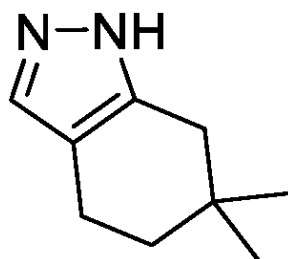
【0277】

ステップ 2: 6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール (19b)

【0278】

10

【化39】



20

【0279】

メタノール (2 L) 中の調製物 19a (240 g、1.27 mol) の溶液を約 30 °C でヒドラジン (76.0 g、1.52 mol) で処理した。反応混合物を約 70 °C に加熱し、約 18 時間攪拌した。水 (100 mL) を混合物に添加した。メタノールの大部分を回転蒸発によって除去し、残渣を EtOAc に抽出した。EtOAc 抽出物を濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (150 g、79%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.33 (s, 1H), 2.56 (t, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.53 (t, 2H), 1.02 (s, 6H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 150.8

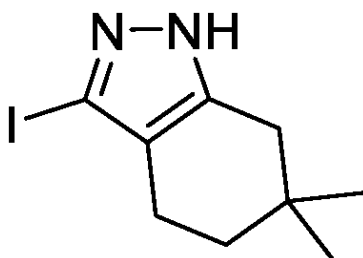
【0280】

ステップ 3: 3-ヨード-6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール (19c)

30

【0281】

【化40】



40

【0282】

DMF (350 mL) 中の調製物 19b (75.0 g、0.5 mol) の溶液を室温で KOH (84 g、1.5 mol) およびヨウ素 (253 g、1 mol) で処理した。反応混合物を約 18 時間攪拌した。Na₂SO₃ の飽和水溶液 (300 mL) を反応混合物に添加した。混合物を、75 g の調製物 19b および同様の割合の他の試薬を使用した同一の反応のものと合わせた。合わせた反応混合物を MTBE (2 × 1 L) に抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (72 g、26%) を得た。¹H NMR (400

50

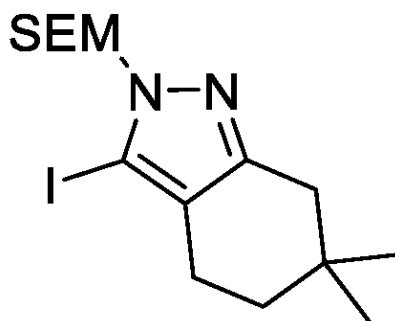
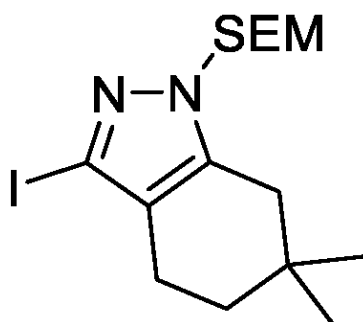
MHz, CDCl₃) δ = 2.54 - 2.43 (m, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.56 (t, 2H), 1.02 (s, 6H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 277.0.

【0283】

ステップ4：3-ヨード-6,6-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾールおよび3-ヨード-6,6-ジメチル-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール(19d)

【0284】

【化41】



10

【0285】

THF(600mL)中の調製物19c(60g、217mmol)の溶液を約0℃で水素化ナトリウム(60%の懸濁液、11.3g、282mmol)で処理した。懸濁液を約30分間攪拌した。混合物を0~5℃の間の温度でSEM-Cl(42.5mL、239mmol)で処理した。反応混合物を0~10℃の間の温度で約2時間攪拌した。NH₄Clの飽和水溶液(50mL)を約5℃で添加し、混合物を約18時間攪拌した。水(100mL)を添加し、混合物をEtOAc(500mL×2)で抽出した。EtOAc抽出物を合わせ、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(73g、83%)を位置異性体の混合物として得た。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 407.1、保持時間 = 0.994分。

20

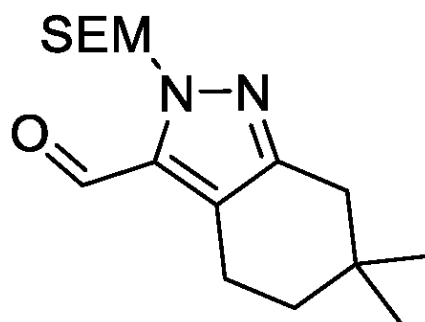
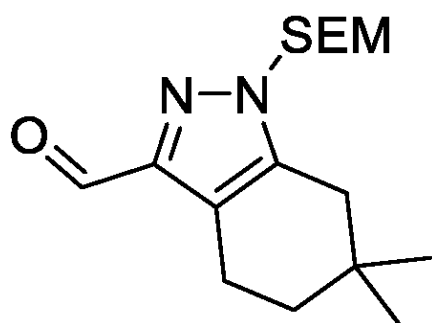
【0286】

ステップ5：6,6-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボアルデヒドおよび6,6-ジメチル-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-カルボアルデヒド

30

【0287】

【化42】



40

【0288】

DMF(900mL)中の調製物19d(73g、180mmol)の溶液をトリエチルシラン(41.8g、359mmol)、Et₃N(36.4g、359mmol)およびPd(dppf)Cl₂(13.1g、18.0mmol)で処理した。反応混合物

50

をCO(g)でパージし、CO雰囲気(50PSI)下で、約80℃で、約16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、生じた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を混合物(35g、63%)として得た。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 309.1.

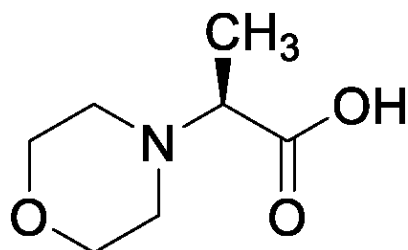
【0289】

調製物20

(S)-2-モルホリノプロパン酸

【0290】

【化43】



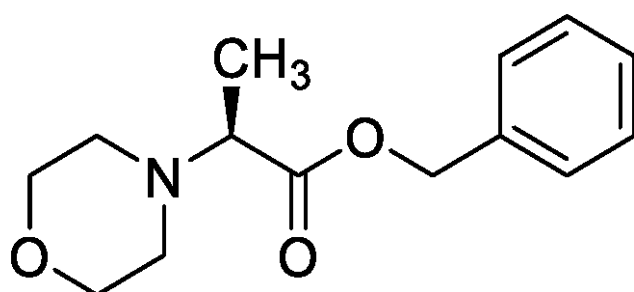
10

【0291】

ステップ1: ベンジル(S)-2-モルホリノプロパノエート(20a)

【0292】

【化44】



20

30

【0293】

DMSO(3L)中のベンジルL-アラニネート4-メチルベンゼンスルホネート(500g、1.42mol)の溶液をEt₃N(624g、6.17mol)で処理し、混合物を約0℃まで冷却した。DMSO(1L)中の1-ブロモ-2-(2-ブロモトキシ)エタン(429g、1.85mol)の溶液を反応にゆっくりと加えた。生じた混合物をRTで約36時間攪拌した。水(3L)およびEtOAc(2L)を混合物に加えた。水性相をEtOAc(2×1L)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/PE=11%)によって精製して、表題化合物が提供された(290g、82%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 - 7.31 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 4H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 1.32 - 1.29 (m, 3H).

40

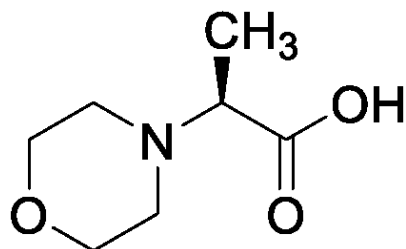
【0294】

ステップ2: (S)-2-モルホリノプロパン酸

【0295】

50

【化 4 5】



10

【0296】

メタノール (2.9 L) 中の調製物 20a (290 g、1.56 mol) の溶液を、10%のPd(OH)₂/C (29 g) を用いてRTで処理した。混合物をH₂の雰囲気下で約36時間攪拌した。固形物を濾過によって除去し、濾液を濃縮した。生じた残渣をMTBE (200 mL×2) で摩砕して、表題化合物が提供された (146 g、79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.56 (s, 4H), 3.18 - 3.16 (m, 1H), 2.54 - 2.53 (m, 4H), 1.17 - 1.15 (m, 3H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 160.1、SFC分析法: Chiral Tech IC 250 mm×4.6 mm、5 μm、勾配: メタノール/CO₂ (g) 中に0.2% v/v (メタノール中に7NのNH₃) で5~60%、3.0 mL/分、保持時間=5.88分、100% ee。

20

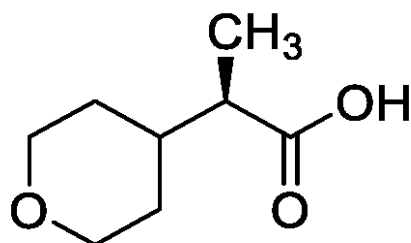
【0297】

調製物 21

(R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) プロパン酸

【0298】

【化 4 6】



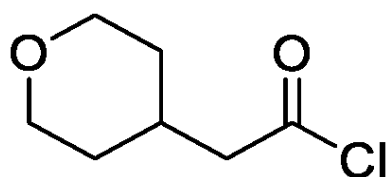
30

【0299】

ステップ1: 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) 塩化アセチル (21a)

【0300】

【化 4 7】



40

【0301】

約0℃のDCM (400 mL) およびDMF (1 mL) 中の2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) 酢酸 (17.3 g、120 mmol) の溶液を塩化オキサリル (30.5 g、240 mmol) で処理した。その後、混合物をRTまで温め、約16時間攪拌した。混合物を濃縮して、表題化合物が提供された (19.5 g)。

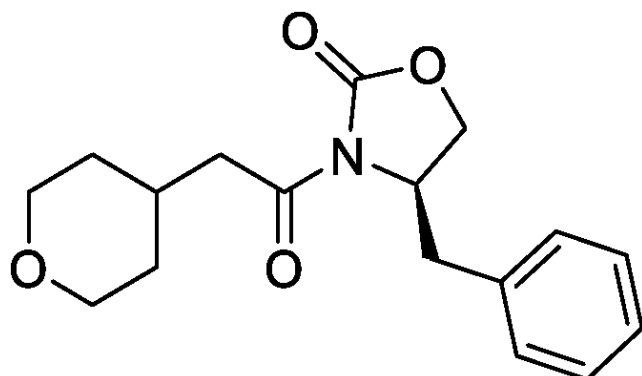
50

【0302】

ステップ2：(R)-4-ベンジル-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(21b)

【0303】

【化48】



10

【0304】

約-78℃のTHF(500mL)中の(R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(14.2g、79.9mmol)の溶液をヘキサン中に2.5Mのn-BuLi(48mL)で処理した。次いで、混合物を約-78℃で約2時間攪拌した。THF(100mL)中の調製物21a(19.5g、120mmol)の溶液を約-78℃で加え、反応混合物を約2時間攪拌した。その後、混合物をRTまで温め、約16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(400mL)で処理し、生じた二相混合物を分離した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をDCM/PE(50mL/300mL)中に懸濁させ、-50℃で30分間攪拌した。固形物を収集し、乾燥させて、表題化合物が提供された(21.5g、89%)。LC/MS m/z(M+H)=303.8。

20

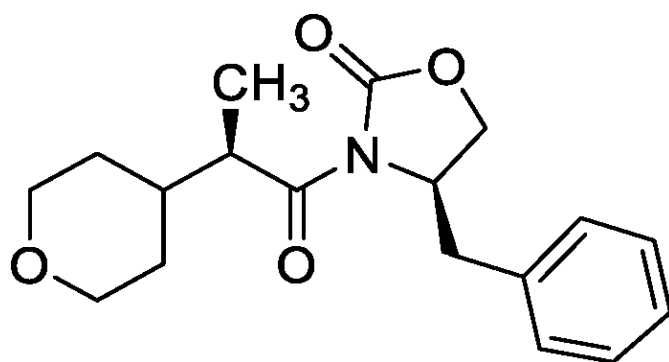
【0305】

ステップ3：(R)-4-ベンジル-3-((R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパノイル)オキサゾリジン-2-オン(21c)

30

【0306】

【化49】



40

【0307】

約-78℃のTHF(200mL)中の調製物21b(21.5g、70.8mmol)の溶液をNaHMDS(THF中に1M、106mL)で処理した。混合物を約1時間攪拌し、ヨウ化メチル(50.3g、354mmol)を用いて約-78℃で処理した。反応混合物を約-78℃で約2時間攪拌し、その後、約16時間かけてRTまで徐々に温めた。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(300mL)で処理し、二相混合物を分離し

50

た。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカ、 EtOAc/PE : 0~100%) によって精製して、表題化合物が提供された (15.5 g、69%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.11 (m, 5H), 4.62 (ddt, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 4.02 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.33 (tt, 2H), 3.22 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 1.15 (d, 3H); LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 318.3.

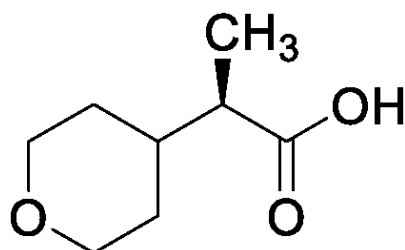
【0308】

ステップ4: (R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸

【0309】

10

【化50】



20

【0310】

約0℃のTHF (410 mL) および H_2O (255 mL) 中の調製物 21c (15.5 g、48.8 mmol) の溶液を $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10.2 g、244 mmol) および30%の H_2O_2 水溶液 (27.7 g、244 mmol) で処理した。混合物を約0℃で約1.5時間、その後、RTで約1.5時間攪拌した。混合物を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (300 mL) で処理し、有機溶媒を減圧下で除去した。混合物をDCM (2×200 mL) で洗浄し、これらのDCM洗浄液を廃棄した。水相を12NのHClでpH1まで酸性化した。混合物をDCM (3×200 mL) で抽出し、これらのDCM抽出物を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、表題化合物が提供された (6.12 g、79%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.39 (dt, 2H), 2.30 (quint, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.51 - 1.28 (m, 2H), 1.17 (d, 3H). $[\alpha]_D^{20} = -17.98$ ($c=0.3$, エタノール)、キラルSFC (Chiral Tech IG 250×4.6 mm、5 μm ; 10分かけて5~60%のメタノール/ CO_2 勾配): 保持時間-3.42分、97% ee。

30

【0311】

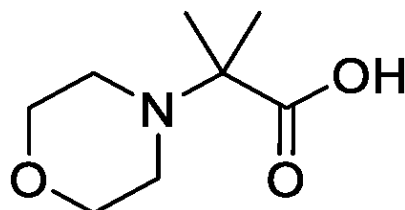
調製物 22

2-メチル-2-モルホリノプロパン酸

【0312】

【化51】

40



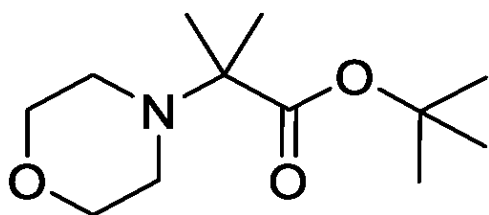
【0313】

ステップ1: 2-メチル-2-モルホリノプロパン酸 tert-ブチル (22a)

50

【0314】

【化52】



10

【0315】

DMF (15 mL) 中の 2-ブromo-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル (2.00 g、8.97 mmol) の溶液を約 10°C で K_2CO_3 (3.72 g、26.9 mmol) およびモルホリン (0.94 g、10.8 mmol) で処理した。反応混合物を約 60°C で約 18 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を EtOAc (20 mL × 3) に抽出した。EtOAc 抽出物を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (1.35 g、66%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.69 (t, 4H), 2.64 (t, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.27 (s, 6H)

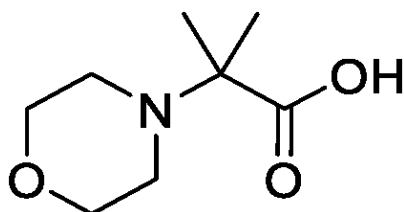
20

【0316】

ステップ 2: 2-メチル-2-モルホリノプロパン酸

【0317】

【化53】



30

【0318】

1,4-ジオキサン (10 mL) 中の調製物 22a (1.30 g、5.67 mmol) の溶液を 1,4-ジオキサン中に 4 M の HCl (2 mL) で処理した。反応混合物を約 60°C で約 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物 (790 mg、81%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 4.20 - 4.00 (m, 2H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 3.49 - 3.32 (m, 4H), 1.66 (s, 6H)

【0319】

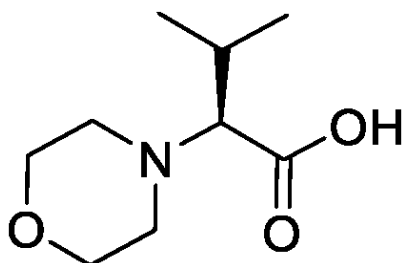
調製物 23

(S)-3-メチル-2-モルホリノブタン酸

40

【0320】

【化54】



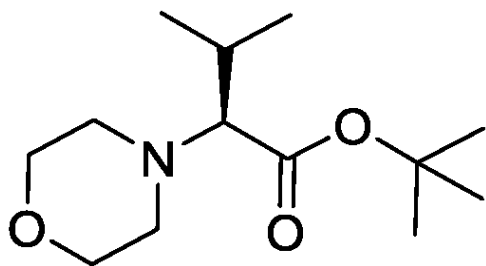
50

【0321】

ステップ1: (S)-3-メチル-2-モルホリノブタン酸tert-ブチル(23a)

【0322】

【化55】



10

【0323】

DMSO (30 mL) 中の L-バリン酸tert-ブチル (800 mg、3.81 mmol) の溶液を約 10℃ で Et₃N (2.7 mL、19.1 mmol) で処理した。1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)エタン (0.97 g、4.20 mmol) を約 30 分間かけて滴下した。反応混合物を約 18 時間攪拌した。水を添加し、混合物を EtOAc (3×) に抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (800 mg、86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.71 - 3.60 (m, 4H), 2.69 - 2.50 (m, 5H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.97 (d, 3H), 0.89 (d, 3H)

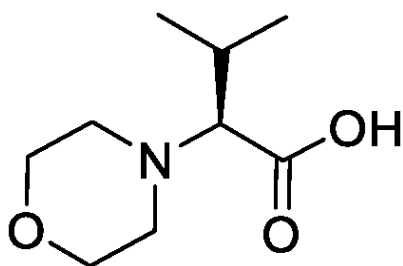
20

【0324】

ステップ2: (S)-3-メチル-2-モルホリノブタン酸

【0325】

【化56】



30

【0326】

1,4-ジオキサン (5 mL) 中の調製物 23a (800 mg、3.29 mmol) の溶液を約 10℃ で 1,4-ジオキサン中に 4 M の HCl (5 mL) で処理した。反応混合物を約 50℃ で約 18 時間攪拌した。溶媒を除去して、表題化合物 (700 mg、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 4.05 - 3.88 (m, 5H), 3.56 - 3.34 (m, 4H), 2.63 - 2.49 (m, 1H), 1.19 (d, 3H), 1.05 (d, 3H)

40

【0327】

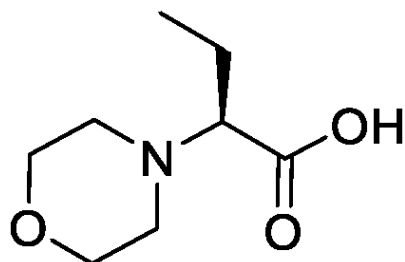
調製物 24

(S)-2-モルホリノブタン酸

【0328】

50

【化 5 7】



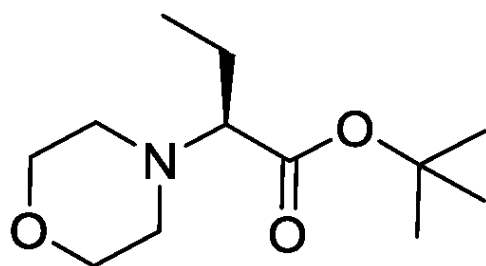
10

【0 3 2 9】

ステップ 1：(S) - 2 - モルホリノブタン酸 tert - ブチル (2 4 a)

【0 3 3 0】

【化 5 8】



20

【0 3 3 1】

DMSO (20 mL) 中の (S) - 2 - アミノブタン酸 tert - ブチル (1.5 g、7.67 mmol) の溶液を約 10℃で、Et₃N (5.3 mL、38.3 mmol) および 1 - ブロモ - 2 - (2 - ブロモエトキシ) エタン (1.96 g、8.43 mmol) で処理した。反応混合物を約 18 時間攪拌した。水を添加し、混合物を EtOAc (3 ×) に抽出した。有機抽出物を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (1.20 g、68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.77 - 3.61 (m, 4H), 2.94 (t, 1H), 2.72 - 2.53 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.93 (t, 3H).

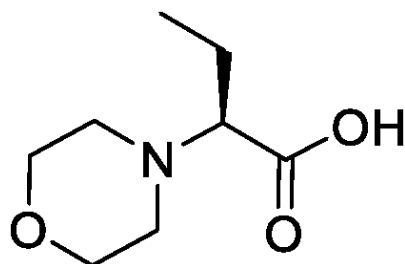
30

【0 3 3 2】

ステップ 2：(S) - 2 - モルホリノブタン酸

【0 3 3 3】

【化 5 9】



40

【0 3 3 4】

1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中の調製物 2 4 a (1.10 g、4.80 mmol) の溶液を約 10℃で、1, 4 - ジオキサン中に 4 M の HCl (5 mL) で処理した。反応混合物を約 50℃で約 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物 (0.90

50

g、90%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 4.21 - 3.74 (m, 5H), 3.57 - 3.33 (m, 4H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.07 (t, 3H)

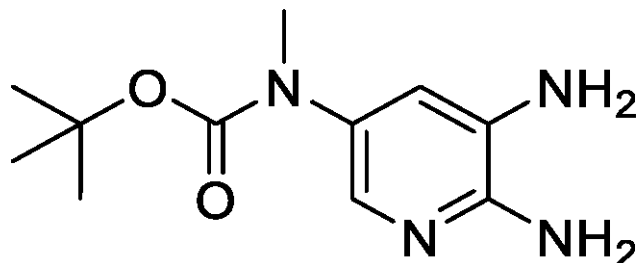
【0335】

調製物 25

(5, 6-ジアミノピリジン-3-イル) (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル

【0336】

【化60】



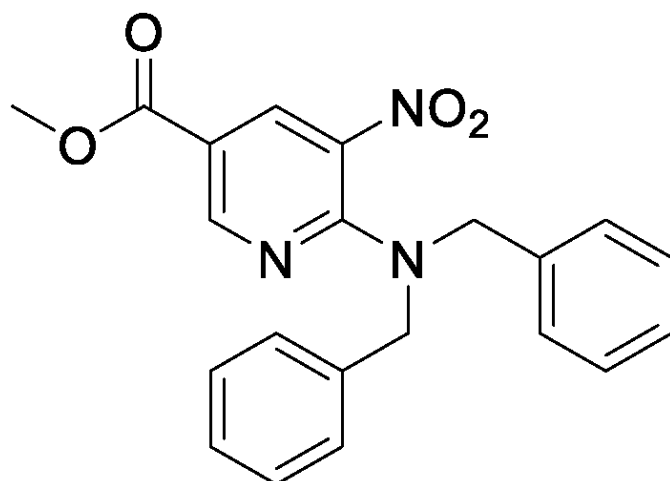
10

【0337】

ステップ1: 6-(ジベンジルアミノ)-5-ニトロニコチン酸メチル (25a)

【0338】

【化61】



20

30

【0339】

次の反応を4個の平行バッチで実施した。THF (3 L) 中の6-クロロ-5-ニトロニコチン酸メチル (375 g、1.73 mol) の溶液を室温で Et_3N (482 mL、3.46 mol) で処理した。生じた溶液を約5℃まで冷却した。ジベンジルアミン (338 mL、1.77 mol) を約10~15℃で滴下した。反応混合物を室温で約16時間攪拌した。4つの反応混合物を個々に濃縮し、残渣を合わせた。生じた物質を EtOAc (8 L) で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液 (3×1 L) で洗浄した。水性洗浄液を合わせ、 EtOAc (2×1 L) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブライン (2 L) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、表題化合物 (2.80 Kg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.93 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 5H), 7.12 (br dd, 5H), 4.68 (s, 4H), 3.91 (s, 3H).

40

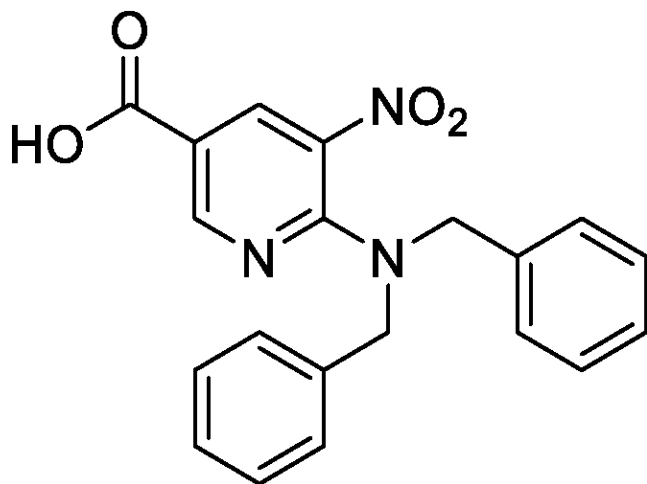
【0340】

ステップ2: 6-(ジベンジルアミノ)-5-ニトロニコチン酸 (25b)

【0341】

50

【化 6 2】



10

【0 3 4 2】

次の反応を5個の平行バッチで実施した。室温のTHF（1.3 L）およびメタノール（1.3 L）中の調製物25a（656 g、1.74 mol）の溶液をH₂O（650 mL）中のNaOH（146 g、3.65 mol）の溶液でゆっくり処理した。生じた混合物を50℃で約16時間攪拌し、次いで、10～15℃の間の温度まで冷却した。混合物を2 NのHClでpH 3まで酸性化した。5つの反応混合物を合わせ、生じた懸濁液を濾過した。収集した固体をDCM（15 L）に溶解し、ブライン（2 L）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮して、表題化合物（3.1 kg）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ = 9.00 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 6H), 7.15 (dd, 4H), 5.31 (s, 1H), 4.73 (s, 4H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 364.1.

20

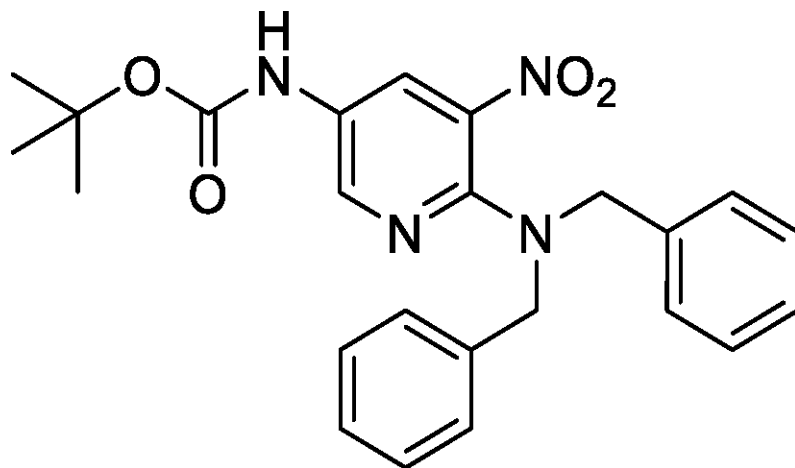
【0 3 4 3】

ステップ3：（6-（ジベンジルアミノ）-5-ニトロピリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（25c）

30

【0 3 4 4】

【化 6 3】



40

【0 3 4 5】

次の反応を16個のバッチで平行して実施した。トルエン（1.8 L）中の調製物25b（180 g、495 mmol）、t-BuOH（284 mL、2.97 mol）、Et₃N（207 mL、1.49 mol）およびジフェニルホスホリルアジド（140 mL、

50

644 mmol) の溶液を分子ふるい (4 Å、70 g) 上で攪拌し、この混合物を約 130 °C でフロー反応器 (反応器: 4 個の平行する Hastelloy コイル (直径 6 mm、長さ 6 m); 滞留時間: 200 分) に供給した。16 個の反応バッチを室温まで冷却し、170 g および 50 g の調製物 25b および同様の割合の他の試薬を用いた 2 つの追加の同一の反応と合わせた。合わせた反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 × 5 L) で洗浄した。水性洗浄液を合わせ、EtOAc (3 × 3 L) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブライン (2 × 5 L) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (EtOAc / PE (0.5 % v / v の Et₃N を含む) = 0 ~ 30 %) によって精製して、表題化合物 (2.5 Kg、66 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.38 (br s, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 6H), 7.19 - 7.13 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.52 (s, 4H), 1.52 (s, 9H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 435.2.

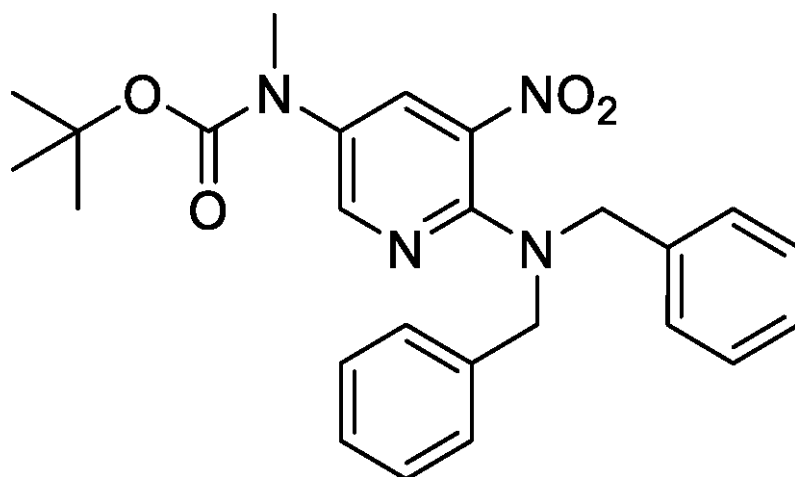
10

【0346】

ステップ 4: (6 - (ジベンジルアミノ) - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) (メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (25d)

【0347】

【化 64】



20

30

【0348】

次の反応を 3 個の平行バッチで実施した。約 0 °C の THF (2.4 L) 中の調製物 25c (400 g、921 mmol) の溶液を KOtBu (113.6 g、1.01 mol) で少しずつ処理した。生じた混合物を約 0 °C で約 1 時間攪拌した。混合物を約 0 °C でヨウ化メチル (68.7 mL、1.10 mol) で処理した。混合物を室温まで温め、約 16 時間攪拌した。3 個のバッチを合わせ、Celite (登録商標) を通して濾過し、濃縮した。生じた残渣を EtOAc (6 L) で希釈し、飽和 NH₄Cl (3 × 2 L) 水溶液で洗浄した。水性洗浄液を合わせ、EtOAc (2 × 1 L) で抽出した。EtOAc 抽出物を合わせ、ブライン (2 × 1 L) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。生じた粗製物をクロマトグラフィー (シリカ、0 ~ 20 % の EtOAc / PE (0.5 % v / v の Et₃N を含む) によって精製した。残渣を PE (2 L) で摩砕し、室温で約 16 時間攪拌した。生じた固体を濾取し、PE (500 mL) で洗浄した。収集した固体を真空下で乾燥させて、表題化合物 (970 g、77 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.36 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 6H), 7.22 - 7.15 (m, 4H), 4.60 (s, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 449.2.

40

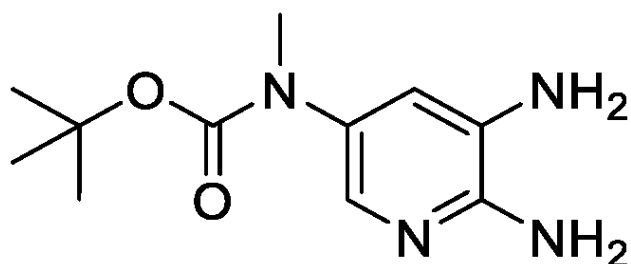
【0349】

ステップ 5: (5, 6 - ジアミノピリジン - 3 - イル) (メチル) カルバミン酸 tert - ブチル

50

【0350】

【化65】



10

【0351】

次の反応を4個の平行バッチで実施した。エタノール（1 L）中の調製物25d（103 g、229 mmol）の溶液を室温でPd(OH)₂/C（20.55 g）で処理した。懸濁液を約80℃で、H₂（50 PSI）で、約120時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾過ケーキをエタノール（200 mL×3）で洗浄した。濾液を約600 mLの体積まで濃縮した。溶液をPd(OH)₂/C（20.5 g）で処理し、生じた懸濁液を約80℃で、H₂（50 PSI）で約48時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。4個のバッチを、それぞれ120 gおよび360 gの（6-（ジベンジルアミノ）-5-ニトロピリジン-3-イル）（メチル）カルバミン酸tert-ブチル、および同様の割合の他の試薬を使用した同一の反応からの別の2個と合わせた。生じた混合物を濾過し、濾過ケーキをエタノール（3×500 mL）ですすいだ。濾液を濃縮し、生じた残渣をクロマトグラフィー（シリカ、0～10%のDCM/メタノール）によって精製して、表題化合物（245 g、52%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ = 7.55 (d, 1H), 6.84 (br s, 1H), 4.17 (br s, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.44 (br s, 9H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 239.2.

20

【0352】

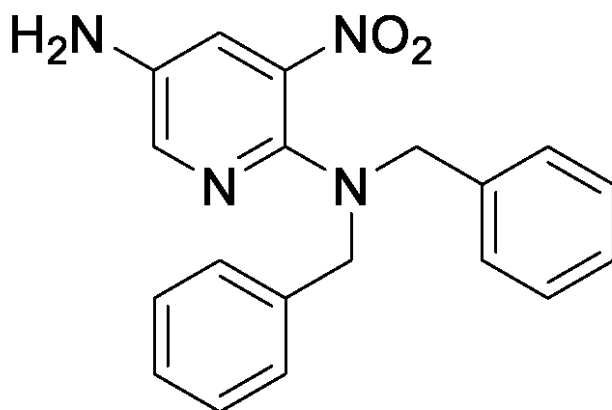
調製物26

N², N²-ジベンジル-3-ニトロピリジン-2, 5-ジアミン

30

【0353】

【化66】



40

【0354】

DCM（10 mL）中の調製物25c（1.0 g、2.3 mmol）の溶液を約30℃でTFA（2 mL）で処理し、約18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を飽和NaHCO₃水溶液で処理した。混合物をEtOAc（15 mL×3）で抽出した。EtOAc抽出物を合わせ、乾燥させ（NaSO₄）、濾過し、濃縮して、表題化合物（0.77 g

50

)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.99 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.33 - 7.17

(m, 10H), 4.43 (s, 4H), 3.58 (br s, 2H).

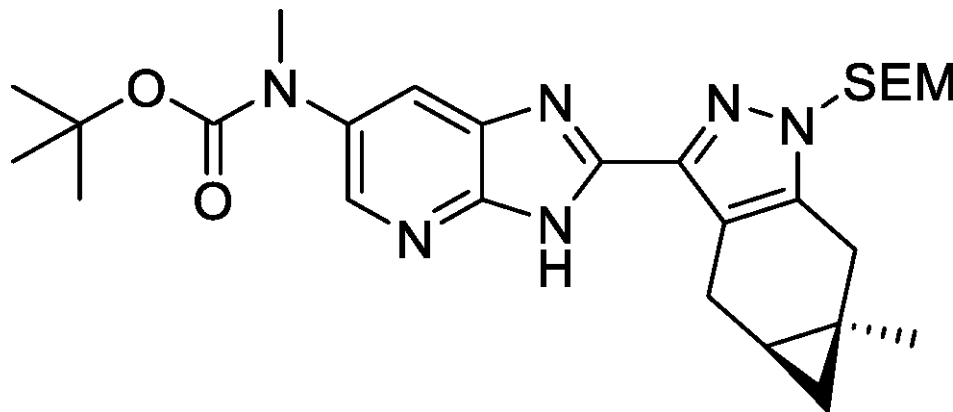
【0355】

調製物 27

メチル (2 - ((4aS, 5aR) - 5a - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インドゾール - 3 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【0356】

【化67】



【0357】

DMF (105 mL) 中の調製物 25 (5.00 g、20.1 mmol) およびメタ重亜硫酸ナトリウム (1.99 g、10.5 mmol) の混合物を調製物 9 (6.43 g、21.0 mmol) および DMSO (3.72 mL、52.5 mmol) で処理した。反応混合物を約 16 時間、約 110 °C で加熱した。反応混合物を 3% の LiCl 水溶液 (250 mL) に注ぎ入れた。生じた沈澱物を濾取し、濾液を EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。EtOAc 抽出物を収集された沈澱物と合わせ、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカ; PE / EtOAc : 0 ~ 100%、次いで EtOAc / エタノール : 0 ~ 20%) によって精製して、表題化合物 (7.2 g、65%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.74 - 11.28 (m, 1H), 8.39 (br d, 1H), 7.93 (d, 1H), 5.50 - 5.34 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.24 - 3.10 (m, 2H), 2.76 (br d, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.43 (br s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.44 (dd, 1H), 0.30 (br t, 1H), -0.03 (s, 9H); LC/MS m/z ($M+H$)⁺ = 525.3.

【0358】

調製物 28

N - メチル - 2 - ((4aS, 5aR) - 5a - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インドゾール - 3 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - アミン

【0359】

10

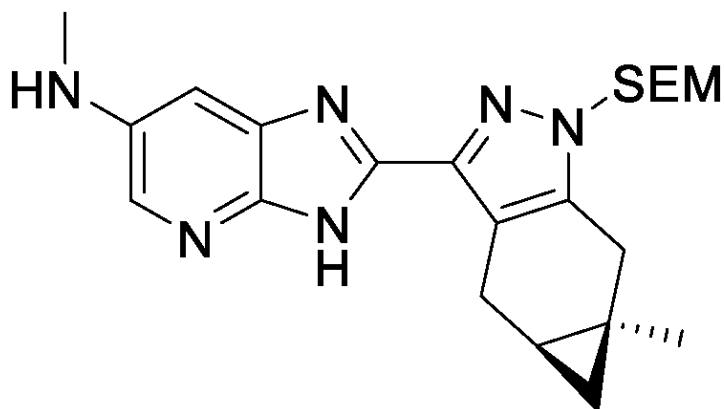
20

30

40

50

【化 6 8】



10

【0360】

DCM (343 mL) 中の調製物 27 (7.2 g、13.7 mmol) の溶液を約 0℃ で ZnBr₂ (15.6 g、68.6 mmol) で処理した。反応混合物を約 15℃ で約 16 時間攪拌した。混合物を氷および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) の混合物に注ぎ入れた。混合物を濾過し、濾液を DCM (3×200 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィー (シリカ、15~100% の EtOAc / PE、次いで、20% のエタノール / EtOAc) によって精製して、表題化合物 (5.0 g、86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.00 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 5.29 (br s, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.80 (br s, 4H), 2.68 - 2.42 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.07 - 0.93 (m, 1H), 0.77 - 0.59 (m, 2H), 0.47 - 0.28 (m, 1H), 0.18 - 0.03 (m, 1H), -0.01 - -0.26 (m, 9H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 425.3.

20

【0361】

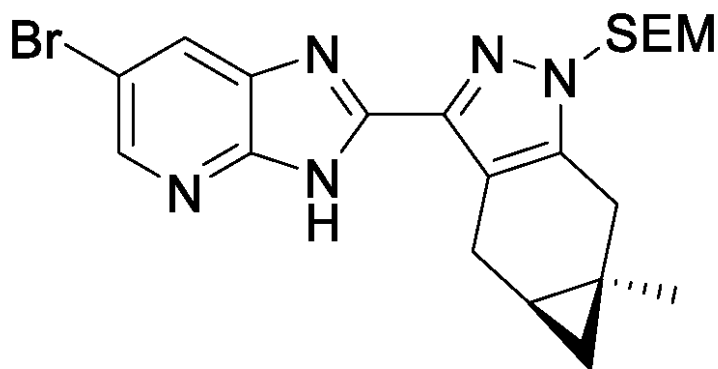
調製物 29

(4aS, 5aR) - 3 - (6-ブロモ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) - 5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール

30

【0362】

【化 6 9】



40

【0363】

DMF (82 mL) 中の 2, 3-ジアミノ-5-ブロモピリジン (3.07 g、16.3 mmol) およびメタ重亜硫酸ナトリウム (1.55 g、8.16 mmol) の混合物を約 15℃ で調製物 9 (5.0 g、16.3 mmol) および DMSO (2.90 mL、

50

40.8 mmol) で処理した。生じた混合物を約 110 °C で約 16 時間攪拌した。反応混合物を、20 mg の 2,3-ジアミノ-5-ブロモピリジンおよび同様の割合の他の試薬を使用した同一の反応からのものと合わせた。合わせた反応混合物に、H₂O (100 mL) を添加した。混合物を濾過し、沈澱物を収集し、PE (80 mL) 中に 10% v/v の EtOAc で摩砕し、約 15 °C で約 2 時間攪拌した。固体を濾過し、PE (50 mL) で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (6.65 g、85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.92 - 12.83 (m, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 5.51 (q, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.57 (d, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 1H), 0.94 (t, 2H), 0.49 - 0.41 (m, 1H), 0.34 - 0.27 (m, 1H), -0.05 (s, 9H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 476.1.

10

【0364】

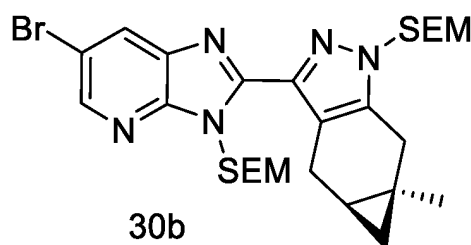
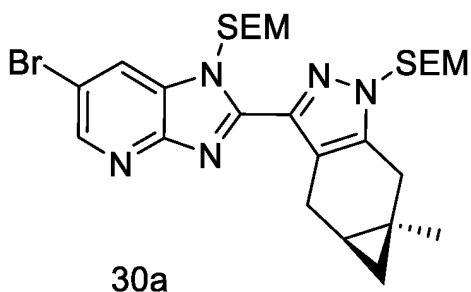
調製物 30a および 30b

(4aS, 5aR) - 3 - (6-ブロモ-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) - 5a-メチル-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール (30a) および (4aS, 5aR) - 3 - (6-ブロモ-3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) - 5a-メチル-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール (30b)

20

【0365】

【化70】



30

【0366】

約 0 °C の THF (219 mL) 中の調製物 29 (20.8 g、43.8 mmol) の溶液を、水素化ナトリウム (60% の懸濁液、1.75 g、43.8 mmol) を少しずつ添加して処理した。生じた混合物を約 30 分間攪拌した。混合物を約 0 °C で SEM-Cl (2.55 g、15.3 mmol) で処理した。反応混合物を約 15 °C で約 3 時間攪拌した。混合物を約 0 °C まで冷却し、水 (10 mL) で処理した。混合物をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / PE 0 ~ 100%) によって精製して、調製物 30a (4.8 g、18%) ならびに調製物 30a および 30b の混合物を得た。この混合物を再び、クロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / PE 0 ~ 100%) にかけて、追加の調製物 30a (6.0 g、23%) および調製物 30b (3.7 g、14%) を得た。

40

調製物 30a : 収量 : 10.8 g (41%) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.58 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 6.26 - 6.11 (m, 2H), 5.51 - 5.31 (m, 2H), 3.68 - 3.47 (m, 5H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.74 (d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.19 - 1.07 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 4H), 0.41 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H), -0.01 (s, 9H), -0.10 (s, 9H).

調製物 30b : 収量 : 3.7 g (14%) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.42 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 6.28 - 6.12 (m, 2H), 5.52 - 5.36 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 3.48 (br d, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.75 (d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.14 (td, 1H), 0.99 - 0.81 (m, 4H), 0.42

50

(dd, 1H), 0.28 (t, 1H), -0.01 (s, 9H), -0.13 (s, 9H).

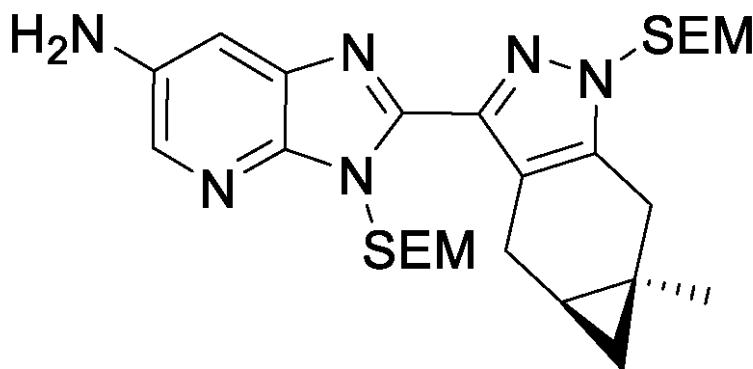
【0367】

調製物31

2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミン

【0368】

【化71】



10

20

【0369】

NMP (8 mL) 中の調製物30b (0.72 g、1.19 mmol) の溶液を室温で Cu₂O (0.17 g、1.2 mmol) および濃 NH₄OH (8 mL) で処理した。生じた懸濁液を N₂ (g) で約2分間脱気した。混合物をマイクロ波管内に密封し、マイクロ波で、100℃で約10時間照射した。反応混合物を EtOAc (20 mL) と H₂O (20 mL) との間で分配し、層を分離した。水層を EtOAc (20 mL) で抽出した。EtOAc 抽出物を合わせ、乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc/PEO~100%) によって精製して、表題化合物 (0.50 g、77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.11 - 8.01 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.09

30

(q, 2H), 5.40 (q, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 5H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.72 (d, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 1H), 0.91 (t, 2H), 0.86 - 0.79 (m, 2H), 0.41 - 0.35 (m, 1H), 0.24 (t, 1H), -0.03 (s, 9H), -0.12 (s, 9H).

【0370】

調製物32

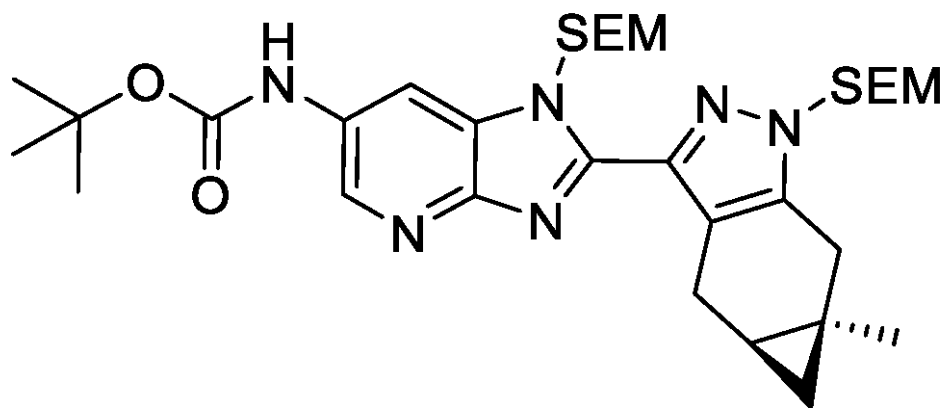
(2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルバミン酸tert-ブチル

40

【0371】

50

【化 7 2】



10

【0372】

窒素下の *t*-アミルアルコール (124 ml) 中の調製物 30a (6.00 g、9.92 mmol)、カルバミン酸 *t*-ブチル (0.77 g、0.66 mmol)、炭酸セシウム (6.47 g、19.8 mmol) の混合物を $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.45 g、0.50 mmol) および *t*-BuDavePhos (0.98 g、1.98 mmol) で処理した。フラスコを密封し、混合物を約 100 °C で約 48 時間攪拌した。追加の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.23 g、0.25 mmol) および *t*-BuDavePhos (340 mg、0.99 mmol) を添加し、混合物を約 100 °C で約 15 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカ、PE/EtOAc; 0~100%) によって精製して、表題化合物 (2.76 g、43%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.24 - 6.12 (m, 1H), 5.50 - 5.35 (m, 2H), 3.67 - 3.47 (m, 5H), 3.27 - 3.07 (m, 2H), 2.73 (br d, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.16 - 1.11 (m, 1H), 0.96 - 0.82 (m, 4H), 0.40 (dd, 1H), 0.29 - 0.25 (m, 1H), -0.01 (s, 9H), -0.12 (s, 9H)

20

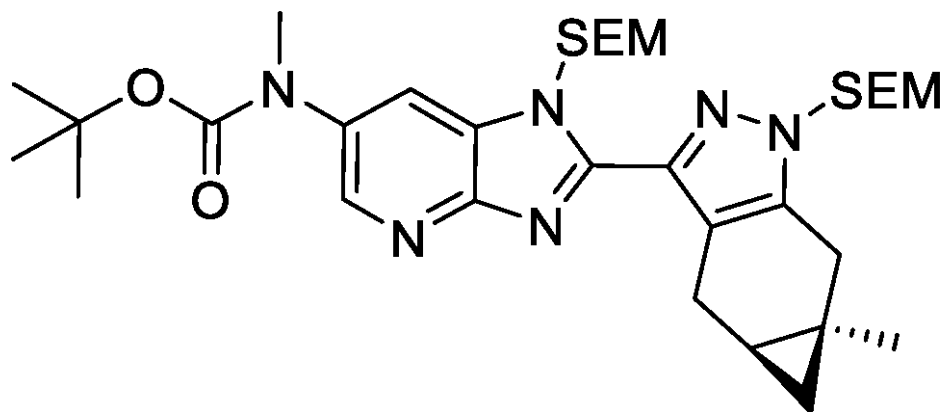
【0373】

調製物 33

メチル (2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルバミン酸 *t*-ブチル

【0374】

【化 7 3】



40

50

【0375】

約0℃のTHF（25mL）中の調製物32（3.16g、4.93mmol）の溶液を水素化ナトリウム（60%の懸濁液、217mg 5.42mmol）で処理した。混合物を約0℃でヨウ化メチル（0.36mL、5.92mmol）で処理し、反応混合物を約15℃で約15時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液（1mL）で、次いで、水（10mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（50mL）で抽出した。EtOAc層を減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカ、PE/EtOAc 0～100%）によって精製して、表題化合物（3g、93%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ = 8.43 (d, 1H), 7.74 (br s, 1H), 6.26 -

6.11 (m, 2H), 5.49 - 5.36 (m, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 3.26 - 3.10 (m, 2H), 2.74 (br d, 1H), 1.44 (br s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 1H), 0.98 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.82 (m, 2H), 0.41 (dd, 1H), 0.29 - 0.16 (m, 1H), 0.06 - -0.06 (m, 9H), -0.09 - -0.18 (m, 9H).

10

【0376】

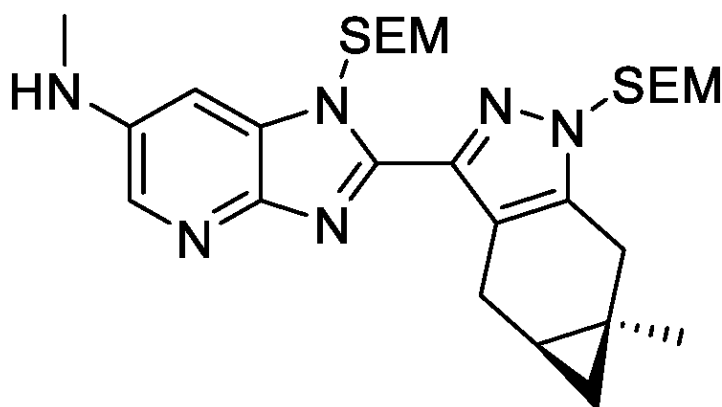
調製物34

N-メチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-アミン

【0377】

20

【化74】



30

【0378】

DCM（50mL）中の調製物33（2.90g、4.43mmol）の溶液を約0℃でZnBr₂（4.99g、22.1mmol）で処理した。混合物を約10℃で約16時間攪拌した。反応混合物を氷および飽和水溶液NaHCO₃（10mL）の混合物に注ぎ入れた。混合物をDCM（3×100mL）で抽出した。合わせたDCM層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（シリカ、PE/EtOAc 0～70%）によって精製して、表題化合物（660mg、27%）を得た。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 555.0.

40

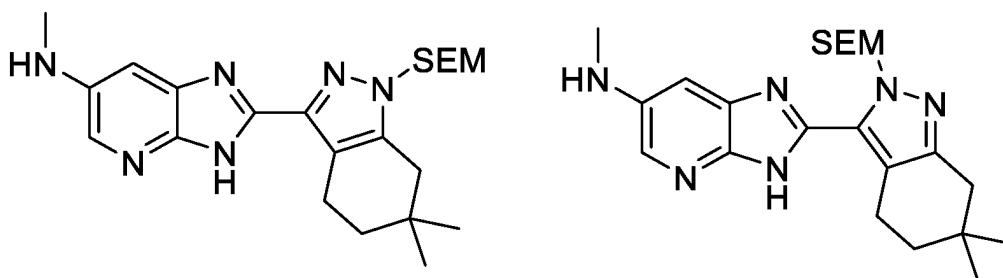
【0379】

調製物35

2-(6, 6-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-アミンおよび2-(6, 6-ジメチル-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-N-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-アミン

50

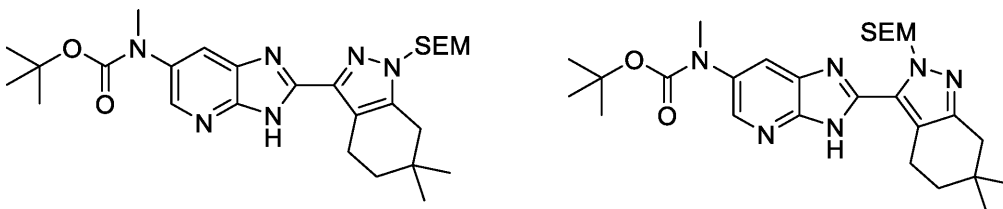
【化 7 5】



【 0 3 8 1 】

【 0 3 8 2 】

【化 7 6】



【 0 3 8 3 】

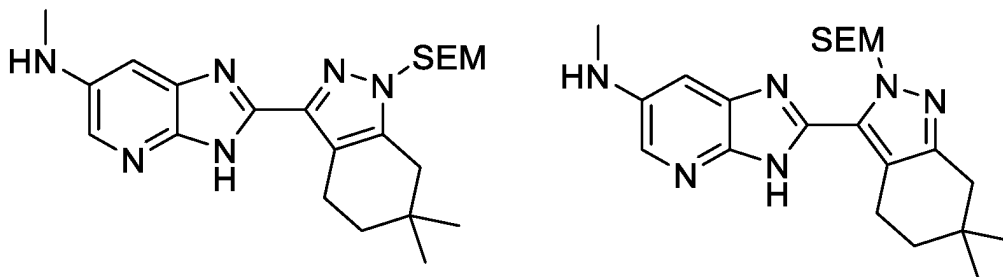
30

【 0 3 8 4 】

40

【 0 3 8 5 】

【化 7 7】



10

【0386】

DCM (25 mL) 中の調製物 35a (1.0 g、1.9 mmol) の溶液を約 30℃ で $ZnBr_2$ (2.14 g、9.49 mmol) で処理した。反応混合物を約 30℃ で約 2 時間攪拌した。水 (25 mL) を添加し、混合物を DCM (2×25 mL) に抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、表題化合物 (0.81 g、99%) を位置異性体の混合物として得た。LC/MS m/z ($M+H$)⁺ = 427.2.

【0387】

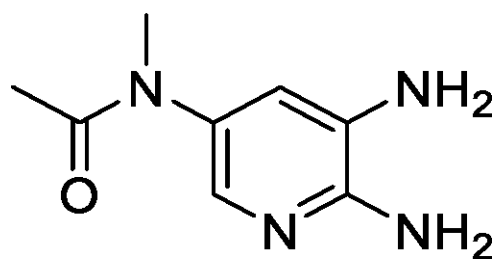
調製物 36

N-(5,6-ジアミノピリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド

【0388】

20

【化 7 8】



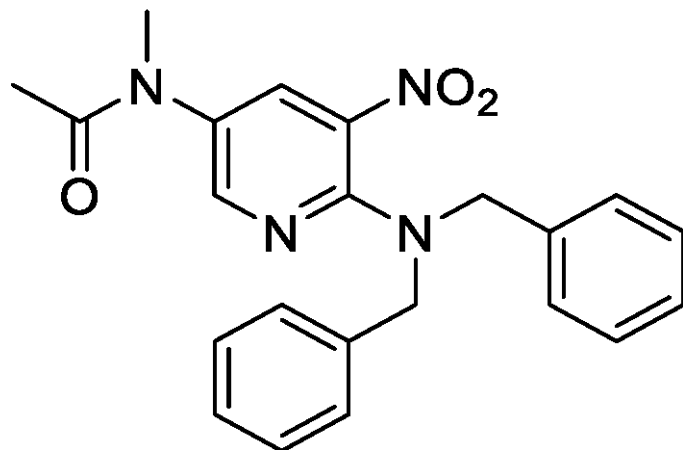
30

【0389】

ステップ 1: N-(6-(ジベンジルアミノ)-5-ニトロピリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド (36a)

【0390】

【化 7 9】



40

【0391】

50

約 0℃ の DCM (20 mL) 中の調製物 26 (2.0 g、5.74 mmol) の溶液を Et₃N (1.6 mL、11.5 mmol)、DMAP (70 mg、0.57 mmol) および Ac₂O (0.65 mL、6.89 mmol) で処理した。反応混合物を約 15℃ で約 17 時間攪拌した。反応混合物を 100 mg の調製物 26 および同様の割合の他の試薬を使用した同一の反応からのものと合わせた。合わせた混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) と DCM (20 mL) との間で分配した。水層を DCM (10 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / PE = 30 ~ 50 %) によって精製して、表題化合物 (2.4 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.28 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 6H), 7.19 - 7.14 (m, 4H), 4.65 (s, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

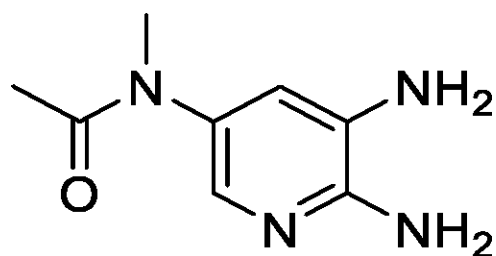
10

【0392】

ステップ 2: N - (5, 6 - ジアミノピリジン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド

【0393】

【化 80】



20

【0394】

エタノール (30 mL) 中の調製物 36 (2.4 g、6.15 mmol) の溶液を約 10℃ で 10% の Pd / C (300 mg) で処理した。混合物を 50 PSI の H₂ 下で、約 70℃ で、約 18 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをエタノールですすいだ。濾液を 10% の Pd / C (300 mg) で処理し、混合物を 50 PSI の H₂ 下で、約 70℃ で約 18 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物 (1.1 g、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.38 - 3.25 (m, 3H), 1.87 (s, 3H).

30

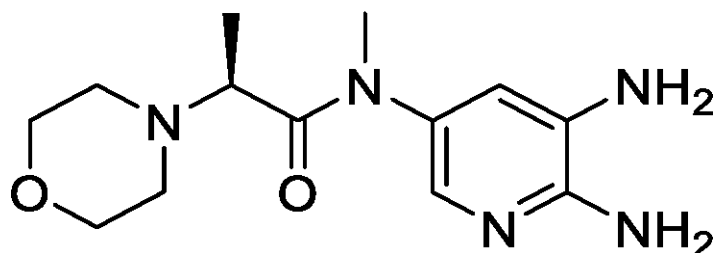
【0395】

調製物 37

(S) - N - (5, 6 - ジアミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 2 - モルホリノプロパンアミド

【0396】

【化 81】



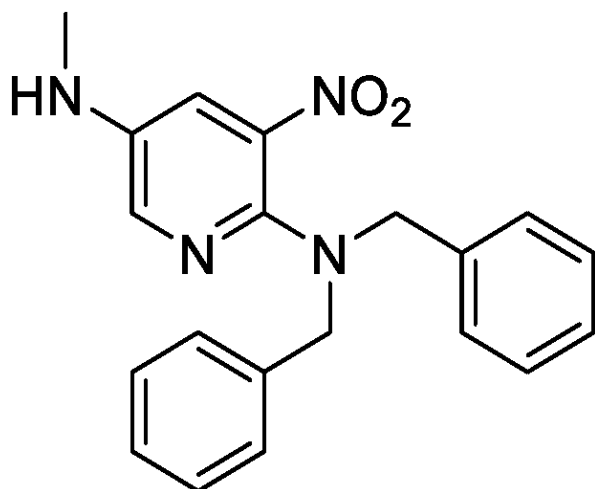
40

【0397】

ステップ 1: N², N² - ジベンジル - N⁵ - メチル - 3 - ニトロピリジン - 2, 5 - ジ

50

アミン (37a)
 【0398】
 【化82】



10

【0399】

DCM (24.5 mL) 中の調製物 25d (7.31 g、16.3 mmol) の溶液を TFA (16.4 mL、8.12 mmol) で処理した。反応混合物を約 2 時間攪拌し、濃縮した。生じた残渣をトルエン (2×) およびヘプタン (2×) で摩砕した。残渣を 1 : 1 (v/v) の THF/メタノール (100 mL) に溶解し、pH 10 が達成されるまで固体 K_2CO_3 を添加した。生じた混合物を約 30 分から 1 時間攪拌し、濃縮した。EtOAc を残渣に添加し、生じた混合物を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄液を EtOAc (2×) で抽出し、有機抽出物を合わせ、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。生じた残渣をジエチルエーテル (2×) で摩砕して、表題化合物 (5.3 g) を得た。LC/MS m/z ($M+H$)⁺ = 349.3.

20

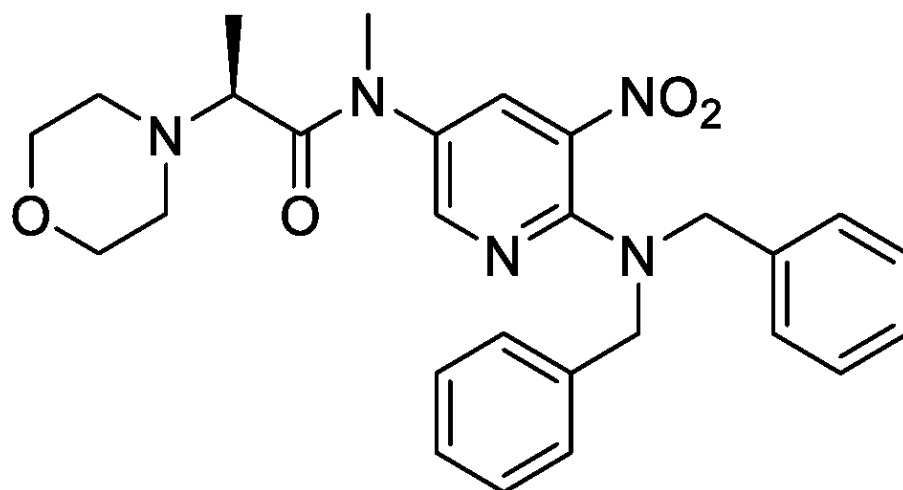
【0400】

ステップ 2: (S)-N-(6-(ジベンジルアミノ)-5-ニトロピリジン-3-イル)-N-メチル-2-モルホリノプロパンアミド (37b)

30

【0401】

【化83】



40

【0402】

ピリジン (101 mL) 中の調製物 37a (5.3 g、15.2 mmol) の溶液を E

50

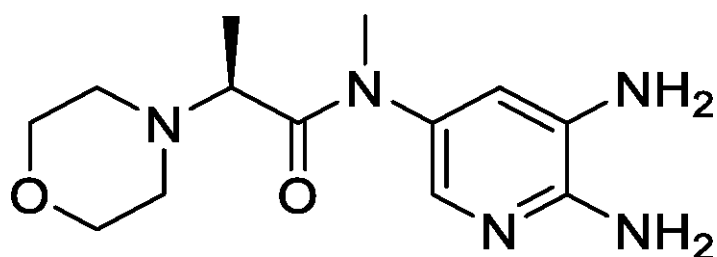
DCI (9.75 g、45.6 mmol) および調製物 20 (3.63 g、22.8 mmol) で処理した。反応混合物を室温で約 18 時間攪拌した。混合物を 0.1 N の HCl で処理し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカ、5～59% の EtOAc / ヘプタン) によって精製して、表題化合物 (5.53 g、74%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.43 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 10H), 4.73 (q, 4H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (q, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.06 (d, 3H).

【0403】

ステップ 3: (S)-N-(5,6-ジアミノピリジン-3-イル)-N-メチル-2-モルホリノプロパンアミド

【0404】

【化 8 4】



【0405】

エタノール (150 mL) 中の調製物 37b (7.80 g、15.9 mmol) の溶液を 5% の Pd/C (水含有率 60%、7.80 g) で処理した。混合物を約 70 °C で、125 PSI の H₂ 雰囲気下で、約 60 時間攪拌した。反応混合物を、Celite (登録商標) を通して濾過し、フィルターをメタノールおよび EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで 2 回摩砕した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカ、0～16% のメタノール / DCM) によって精製して、表題化合物 (3.65 g、82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.20 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.55 (br s, 2H), 4.89 (br s, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 4H), 3.21 (q, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 1.00 (d, 3H).

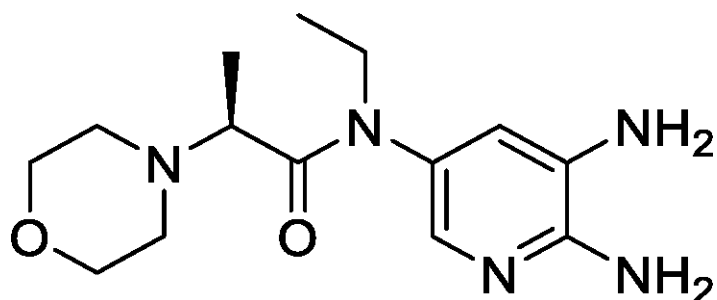
【0406】

調製物 38

(S)-N-(5,6-ジアミノピリジン-3-イル)-N-エチル-2-モルホリノプロパンアミド

【0407】

【化 8 5】



10

20

30

40

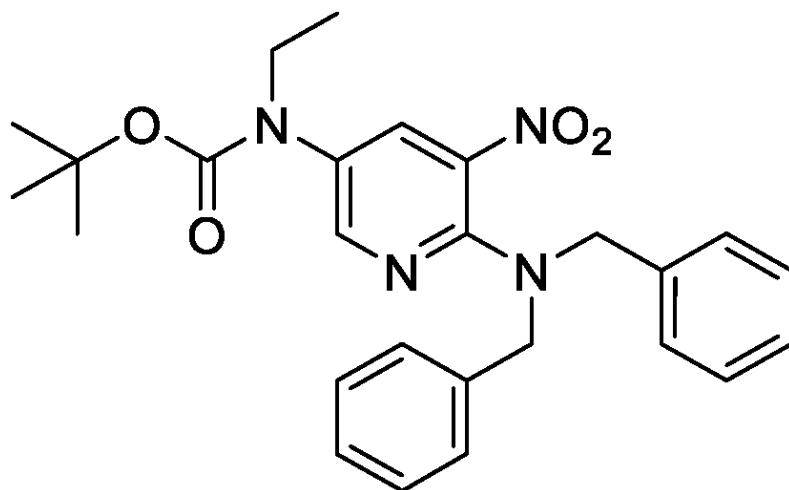
50

【 0 4 0 8 】

ステップ 1 : (6 - (ジベンジルアミノ) - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) (エチル)
カルバミン酸 *tert*-ブチル (3 8 a)

【 0 4 0 9 】

【 化 8 6 】



10

20

【 0 4 1 0 】

THF (2 0 m L) 中の調製物 2 5 c (1 . 0 g 、 2 . 3 0 m m o l) の溶液を水素化
ナトリウム (6 0 % の懸濁液、 0 . 1 4 g 、 3 . 4 5 m m o l) で約 0 ° C で約 3 0 分間処
理した。ヨウ化エチル (0 . 3 7 m L 、 4 . 6 0 m m o l) を約 0 ° C で滴下し、混合物を
約 3 0 ° C で約 6 0 時間攪拌した。水 (2 0 m L) を添加し、混合物を EtOAc (3 × 5
0 m L) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、濃縮した。残渣を
クロマトグラフィー (シリカ、 0 ~ 1 0 % の EtOAc / PE) によって精製して、表題
化合物 (0 . 7 0 g 、 6 6 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ = 8.27 (b r
s , 1 H) , 7.97 (b r s , 1 H) , 7.27

(s , 6 H) , 7.19 - 7.13 (m , 4 H) , 4.59 (s , 4 H) , 3.66 (q , 2 H) , 1.45 (b r s , 9 H) , 1.18
(t , 3 H)

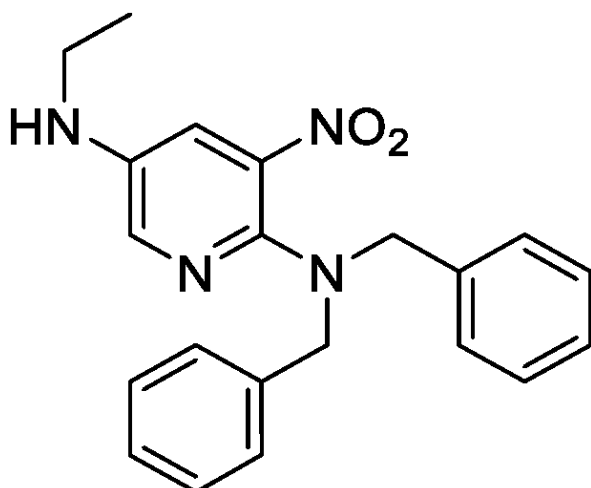
30

【 0 4 1 1 】

ステップ 2 : N² , N² - ジベンジル - N⁵ - エチル - 3 - ニトロピリジン - 2 , 5 - ジ
アミン (3 8 b)

【 0 4 1 2 】

【 化 8 7 】



40

50

【0413】

DCM (5 mL) 中の調製物 38a (0.70 g、1.51 mmol) の溶液を約 15 °C で TFA (2 mL) で処理した。反応混合物を約 30 °C で約 18 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を DCM (15 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) で洗浄した。有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 (0.60 g) を得た。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 363.1.

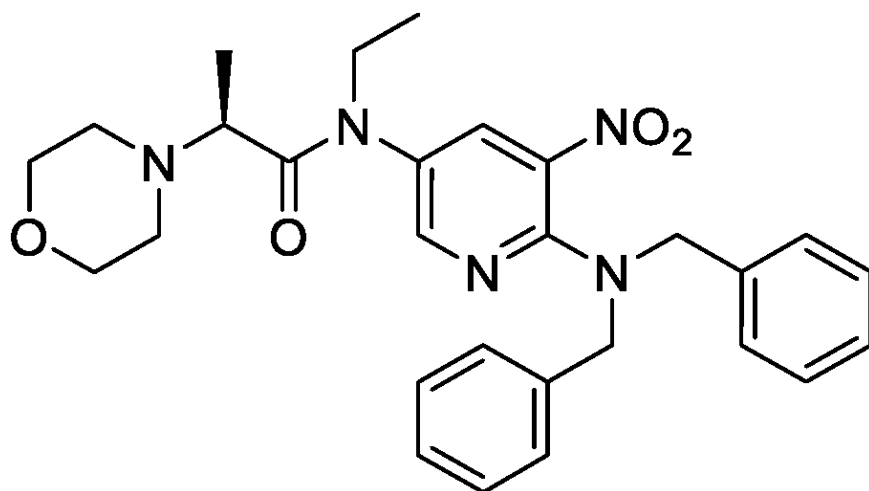
【0414】

ステップ 3: (S)-N-(6-(ジベンジルアミノ)-5-ニトロピリジン-3-イル)-N-エチル-2-モルホリノプロパンアミド (38c)

【0415】

10

【化 88】



20

【0416】

ピリジン (10 mL) 中の調製物 38b (0.35 g、0.97 mmol) の溶液を約 30 °C で、EDCI (0.56 g、2.90 mmol) および調製物 20 (0.20 g、1.26 mmol) で処理した。反応混合物を約 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカ、40 ~ 80 % の EtOAc / PE) によって精製して、表題化合物 (0.40 g、82 %) を得た。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 504.2.

30

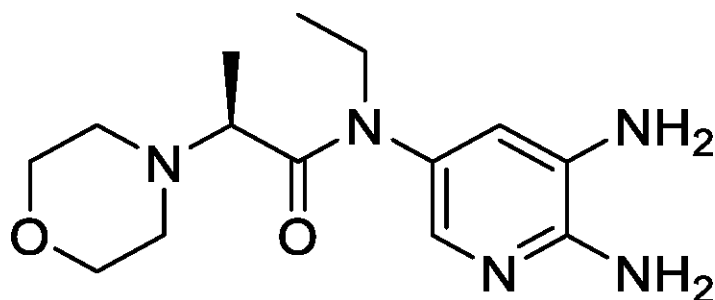
【0417】

ステップ 4: (S)-N-(5,6-ジアミノピリジン-3-イル)-N-エチル-2-モルホリノプロパンアミド

【0418】

【化 89】

40



【0419】

50

エタノール（30 mL）中の調製物 38c（0.40 g、0.79 mmol）の溶液を Pd（OH）₂/C（112 mg）および 10% の Pd/C（85 mg）で処理した。反応混合物を約 70 °C で約 18 時間、50 PSI の H₂ の雰囲気下で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物（233 mg）を得た。LC/MS m/z（M+H）⁺ = 294.0.

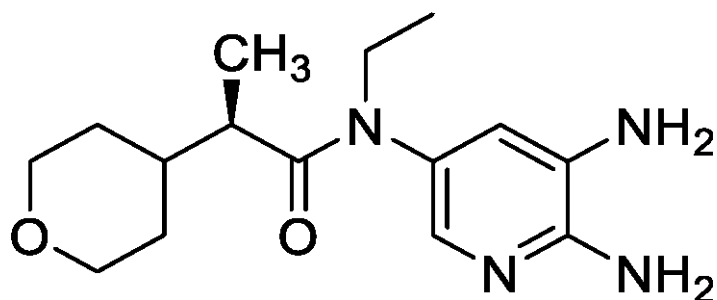
【0420】

調製物 39

（R）-N-（5,6-ジアミノピリジン-3-イル）-N-エチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）プロペンアミド

【0421】

【化90】



10

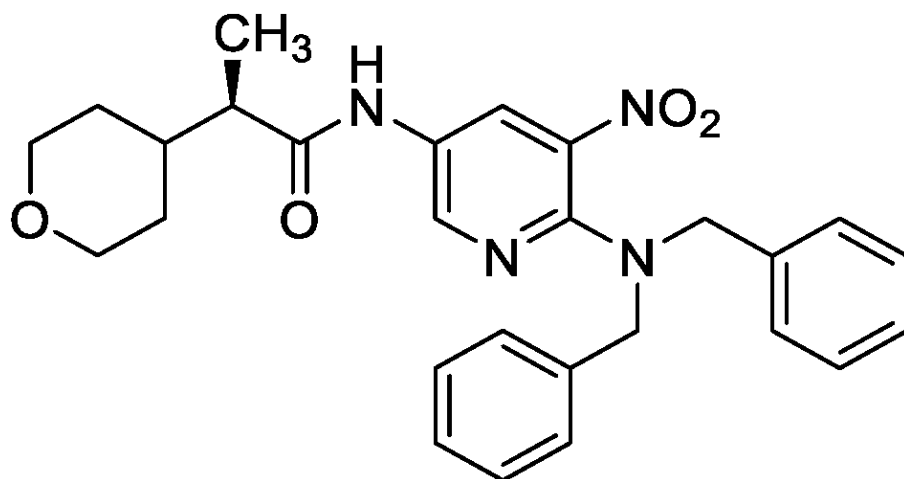
20

【0422】

ステップ 1：（R）-N-（6-（ジベンジルアミノ）-5-ニトロピリジン-3-イル）-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）プロペンアミド（39a）

【0423】

【化91】



30

40

【0424】

ピリジン（10 mL）中の調製物 26（740 mg、2.21 mmol）の溶液を約 30 °C で調製物 21（420 mg、2.66 mmol）および EDCI（849 mg、4.43 mmol）で処理し、約 2 時間攪拌した。反応混合物を、30 mg の調製物 26 を同様の割合の他の試薬と共に使用して行われた別の同一の反応のものと合わせた。合わせた反応混合物を水（20 mL）で希釈し、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（シリカ、PE/EtOAc 10~30%）によって精製して、表題化合物（1.0 g、92%）を得た。LC/MS m/z（M+H）⁺ = 475.2.

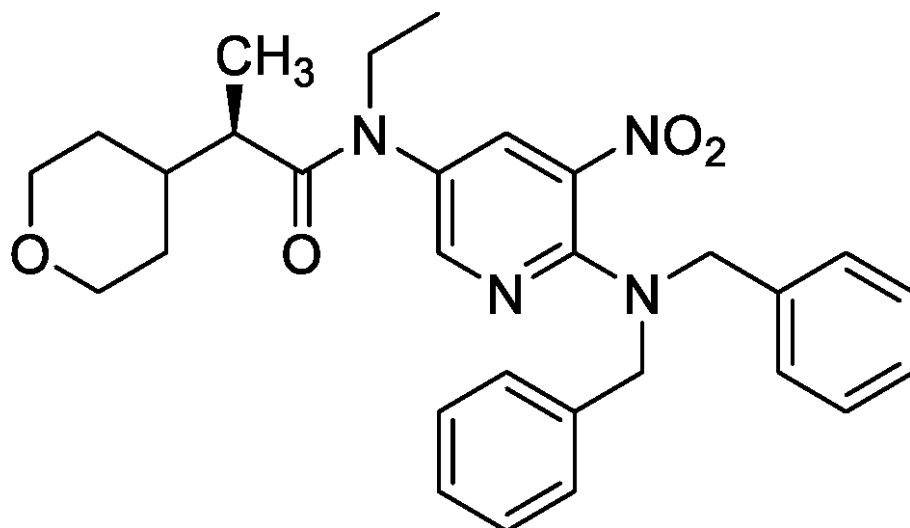
【0425】

50

ステップ 2: (R)-N², N²-ジベンジル-N⁵-エチル-3-ニトロ-N⁵-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピリジン-2, 5-ジアミン (39b)

【0426】

【化92】



10

20

【0427】

DMF (20 mL) 中の調製物 39a (0.70 g、0.21 mmol) の溶液を約 30℃で水素化ナトリウム (60%の懸濁液、89 mg、2.21 mmol) で処理した。混合物を約 60℃で約 1 時間攪拌した。反応混合物を約 30℃まで冷却し、ヨウ化エチル (0.23 mL、2.95 mmol) を約 30℃で滴下した。反応混合物を約 60℃で約 2 時間攪拌した。水 (35 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2×40 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.65 g、88%) を得た。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 503.3.

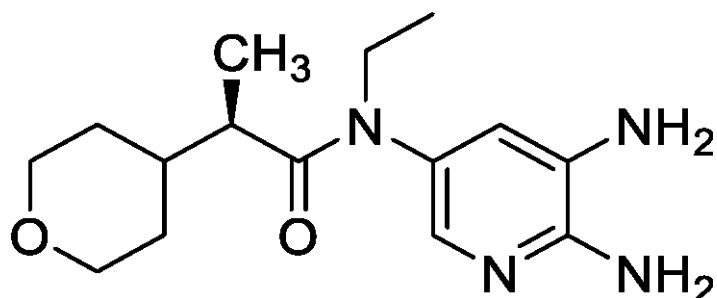
30

【0428】

ステップ 3: (R)-N-(5,6-ジアミノピリジン-3-イル)-N-エチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロペンアミド

【0429】

【化93】



40

【0430】

エタノール (30 mL) 中の調製物 39b (650 mg、1.29 mmol) の溶液を Pd(OH)₂/C (18 mg) および 10%の Pd/C (138 mg) で処理した。反応混合物を 50 PSI の H₂ の雰囲気下で、約 70℃で、約 18 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をエタノール (30 mL) に溶解し、Pd(OH)₂

50

／C (18 mg) および 10% の Pd/C (138 mg) で処理した。反応混合物を 50 PSI の H₂ の雰囲気下で、約 70 °C で、約 18 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物 (370 mg、98%) を得た。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 293.3.

【0431】

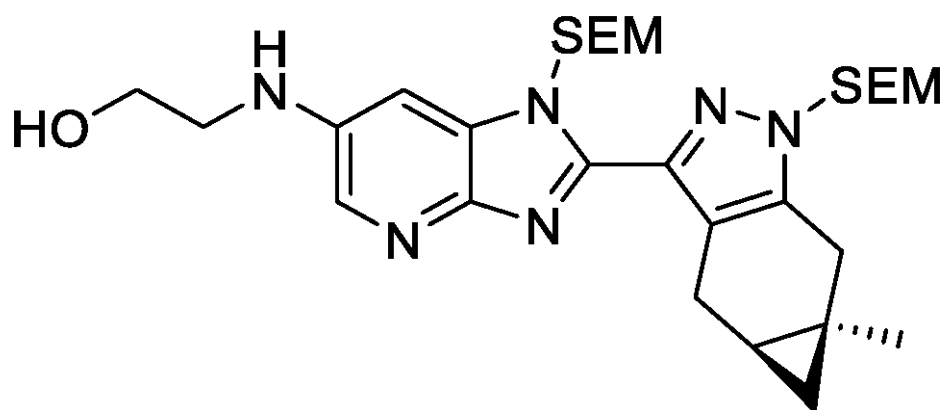
調製物 40

2-((2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アミノ)エタン-1-オール

10

【0432】

【化94】



20

【0433】

DMF (10 mL) 中の調製物 30a (1.0 g、1.65 mmol) の溶液を N-(2,6-ジメチルフェニル)-6-ヒドロキシピコリンアミド (0.16 g、0.66 mmol)、K₃PO₄ (1.05 g、4.96 mmol)、CuI (157 mg、0.83 mmol) および 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタン-1-アミン (0.58 g、3.31 mmol) で処理した。反応混合物を約 110 °C で約 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (430 mg、88%) を得た。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 585.4.

30

【0434】

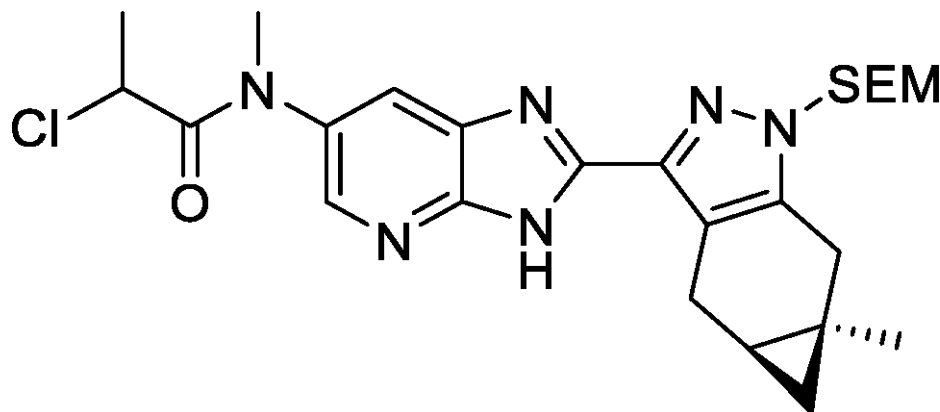
調製物 41

2-クロロ-N-メチル-N-((2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロペンアミド

40

【0435】

【化 9 5】



10

【0 4 3 6】

ピリジン (167 mL) 中の調製物 28 (5.5 g、12.0 mmol) および 2-クロロプロパン酸 (1.6 mL、17.5 mmol) の溶液を約 12℃ で EDCI (4.5 g、23.3 mmol) で処理した。反応混合物を約 12℃ で約 3 時間攪拌した。混合物を水で処理し、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (6.30 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.29 - 12.01 (m, 1H), 8.87 - 8.75 (m, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 5.55 - 5.34 (m, 2H), 4.31 (br d, 1H), 3.72 - 3.49 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.78 (br d, 1H), 1.60 (d, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), 0.92 (br dd, 2H), 0.45 (br dd, 1H), 0.29 (br t, 1H), -0.03 (s, 9H).

20

【0 4 3 7】

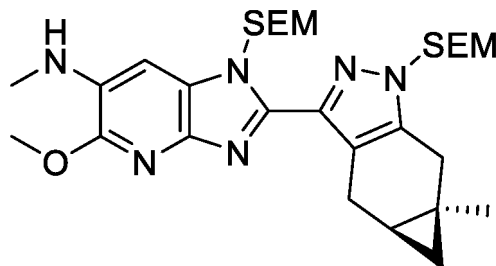
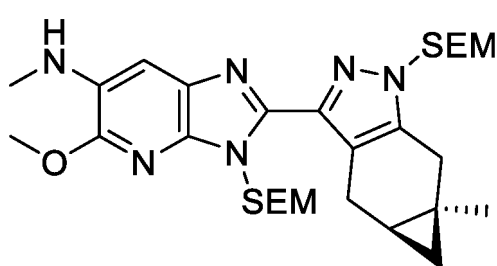
調製物 4 2

(5-メトキシ-N-メチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミンおよび 5-メトキシ-N-メチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミン

30

【0 4 3 8】

【化 9 6】



40

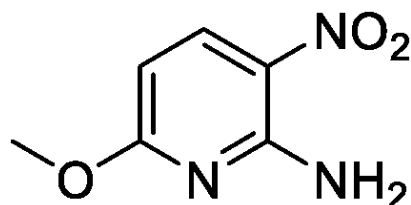
【0 4 3 9】

ステップ 1: 6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-アミン (42a)

【0 4 4 0】

50

【化 9 7】



【0 4 4 1】

10

メタノール（6 mL）中の 2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン（1.0 g、5.20 mmol）の懸濁液をメタノール中に 7 M の NH_3 （2.2 mL）および濃 NH_4OH （0.35 mL）で処理した。混合物を約 65 °C で約 18 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（5 mL）で処理した。固体を濾過し、乾燥させて、表題化合物を得た。収量：762 mg（87%）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ = 8.30（d, 1H），6.15（d, 1H），3.94（s, 3H）。

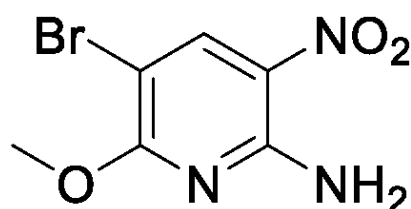
【0 4 4 2】

ステップ 2：5-ブロモ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-アミン（4 2 b）

【0 4 4 3】

20

【化 9 8】



【0 4 4 4】

30

AcOH （20 mL）中の調製物 4 2 a（762 mg、4.51 mmol）および N-ブロモスクシンイミド（900 mg、4.96 mmol）の懸濁液を約 65 °C で約 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液および EtOAc の混合物に注ぎ入れた。水相を 1 N の NaOH で塩基性にし、 EtOAc （2×）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量：988 mg（88%）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ = 8.54（s, 1H），4.02（s, 3H）。

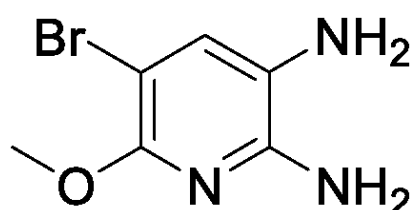
【0 4 4 5】

ステップ 3：5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2, 3-ジアミン（4 2 c）

【0 4 4 6】

40

【化 9 9】



【0 4 4 7】

50

エタノール（１７ｍＬ）および水（０．１７ｍＬ）中の調製物４２ｂ（５００ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、 NH_4Cl （１．２ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）および亜鉛粉末（１．３２ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）の懸濁液を室温で約１８時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を水に入れ、 EtOAc （２×）で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮して、表題化合物（４４０ｍｇ）を得た。LC-MS m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 218.0、220.0 (⁷⁹Br、⁸¹Br)。

【０４４８】

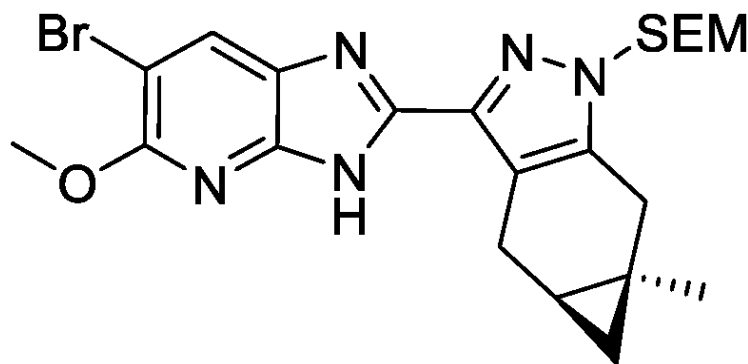
ステップ４：（４ａＳ，５ａＲ）－３－（６－ブロモ－５－メトキシ－３Ｈ－イミダゾ [4，５－ｂ] ピリジン－２－イル）－５ａ－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１，４，４ａ，５，５ａ，６－ヘキサヒドロシクロプロパ [ｆ] イ

10

ンダゾール（４２ｄ）

【０４４９】

【化１００】



20

【０４５０】

DMF（１２ｍＬ）中の調製物４２ｃ（４４０ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、調製物９（６１８ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）およびメタ重亜硫酸ナトリウム（１９９ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の懸濁液をDMSO（０．３６ｍＬ、５．０４ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を約１１０℃で約１８時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、DCM（３×）で抽出した。合わせたDCM抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量：６８２ｍｇ（６７％）。LC-MS m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 504.3、506.3 (⁷⁹Br、⁸¹Br)。

30

【０４５１】

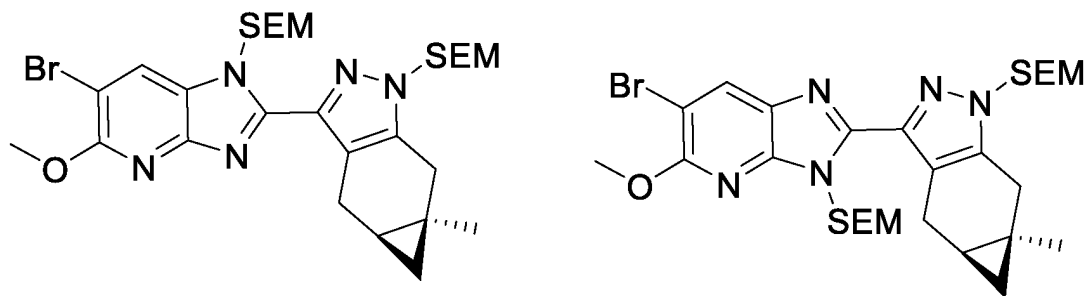
ステップ５：（４ａＳ，５ａＲ）－３－（６－ブロモ－５－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾ [4，５－ｂ] ピリジン－２－イル）－５ａ－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１，４，４ａ，５，５ａ，６－ヘキサヒドロシクロプロパ [ｆ] イ

40

ンダゾールおよび（４ａＳ，５

【０４５２】

【化 1 0 1】



10

【0 4 5 3】

THF (3.5 mL) 中の調製物 42d (682 mg、1.35 mmol) の溶液を、ヘプタン (2×) で洗浄し、次いで、約 0℃ で THF (8 mL) に懸濁しておいた水素化ナトリウム (60% の懸濁液、71 mg、1.76 mmol) に滴下した。混合物を約 0℃ で約 40 分間攪拌した。THF (1.5 mL) 中の SEM-Cl (0.26 mL、1.49 mmol) の溶液を滴下し、混合物を約 0℃ で約 45 分間、次いで、室温で約 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で処理し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を位置異性体の混合物として得た。収量：731 mg (85%)。LC-MS m/z (M+H)⁺ = 636.4。

20

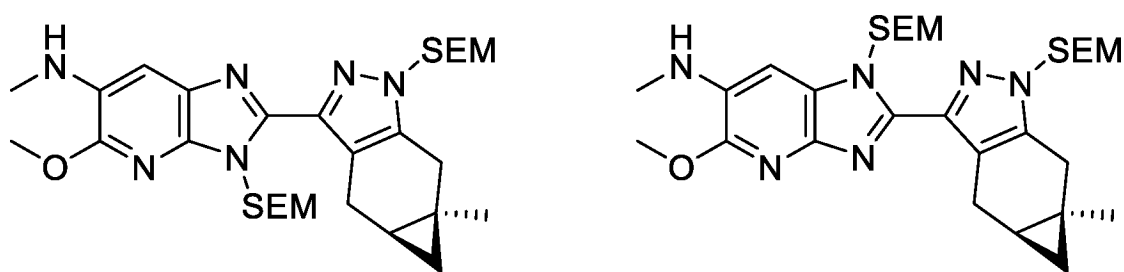
【0 4 5 4】

ステップ 6：(5-メトキシ-N-メチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミンおよび 5-メトキシ-N-メチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミン (42f)

【0 4 5 5】

30

【化 1 0 2】



40

【0 4 5 6】

窒素下の DMF (4.5 mL) 中の調製物 42e (380 mg、0.60 mmol)、CuI (17 mg、0.09 mmol)、K₃PO₄ (445 mg、2.10 mmol) および N-(2,6-ジメチルフェニル)-6-ヒドロキシピコリンアミド (44 mg、0.18 mmol) の懸濁液を塩酸メチルアミン (81 mg、1.2 mmol) で処理した。混合物を約 110℃ で約 18 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、1:4 v/v の NH₄OH/水で希釈し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を位置異性体の混合物として得た。収量：283 mg (85%)。LC-MS m/z (M+H)⁺ = 585.5。

50

【0457】

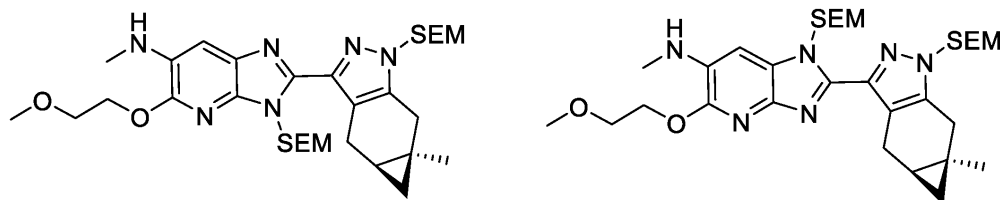
調製物43

5-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミンおよび5-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミン

10

【0458】

【化103】



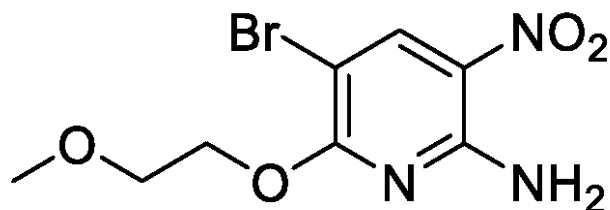
20

【0459】

ステップ1: 5-ブロモ-6-(2-メトキシエトキシ)-3-ニトロピリジン-2-アミン(43a)

【0460】

【化104】



30

【0461】

THF(1mL)中の2-メトキシエタノール(0.29mmol、3.65mmol)の溶液を、約0℃でヘプタン(2×)で洗浄し、THF(12mL)に懸濁させておいた水素化ナトリウム(60%の懸濁液、183mg、4.56mmol)に滴下した。混合物を約0℃で約30分間攪拌した。THF(9mL)中の2-アミノ-5-ブロモ-6-クロロ-3-ニトロピリジン(800mg、3.0mmol)の溶液を滴下し、混合物を約0℃で約1時間、次いで、室温で約1時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液で処理し、EtOAc(2×)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物を、200mgの2-アミノ-5-ブロモ-6-クロロ-3-ニトロピリジンおよび同様の割合の他の試薬を使用した別の同一の反応からのものと合わせた。合わせた物質をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量: 890mg(77%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 8.55(s, 1H), 4.61 - 4.49(m, 2H), 3.82 - 3.73(m, 2H), 3.47(s, 3H)。

40

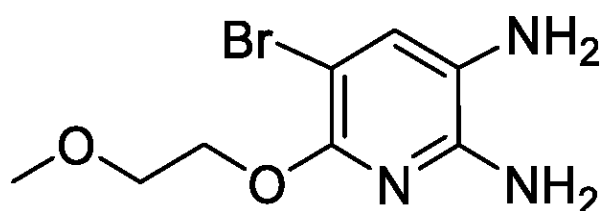
【0462】

ステップ2: 5-ブロモ-6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2,3-ジアミン(43b)

50

【0463】

【化105】



10

【0464】

エタノール（17 mL）および水（0.17 mL）中の調製物 43a（500 mg、1.71 mmol）、NH₄Cl（1.01 g、18.8 mmol）および亜鉛粉末（1.12 g、17.1 mmol）の懸濁液を約18時間、室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を水に入れ、EtOAc（2×）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た。収量：435 mg（97%）、LC-MS m/z (M+H)⁺ = 264.1.

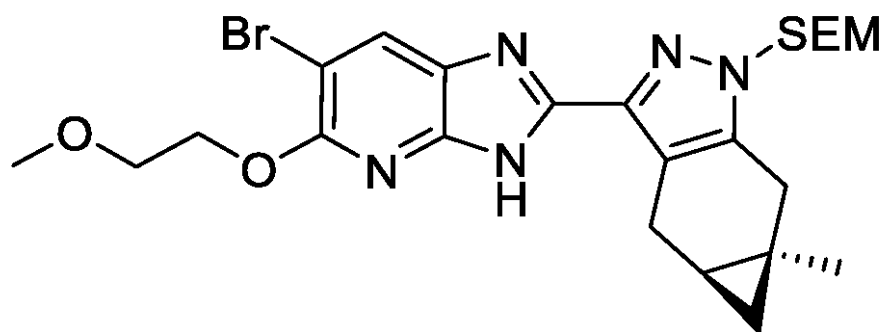
【0465】

ステップ3：（4aS, 5aR）-3-（6-ブロモ-5-（2-メトキシエトキシ）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル）-5a-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール（43c）

20

【0466】

【化106】



30

【0467】

DMF（12 mL）中の調製物 43b（435 mg、1.66 mmol）、調製物 9（509 mg、1.66 mmol）およびメタ重亜硫酸ナトリウム（164 mg、0.86 mmol）の懸濁液をDMSO（0.29 mL、4.15 mmol）で処理し、混合物を約110℃で約18時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、DCM（3×）で抽出した。合わせたDCM抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量：551 mg（61%）。LC-MS m/z (M+H)⁺ = 550.2

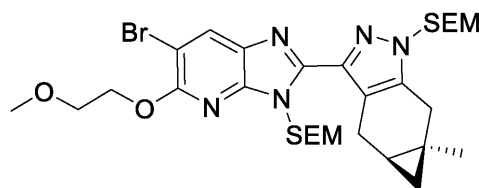
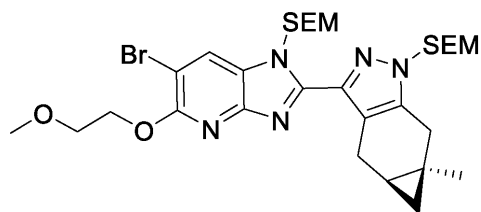
40

【0468】

ステップ4：（4aS, 5aR）-3-（6-ブロモ-5-（2-メトキシエトキシ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル）-5a-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾールおよび（4aS, 5aR）-3-（6-ブロモ-5-（2-メトキシエトキシ）-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

50

－２－イル）－５ａ－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－
 １，４，４ａ，５，５ａ，６－ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール（４３ｄ）
 【０４６９】
 【化１０７】



10

【０４７０】

THF（２ｍＬ）中の調製物４３ｃ（５５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液を、ヘプタン（２×）で洗浄し、次いで、約０℃でTHF（６ｍＬ）に懸濁しておいた水素化ナトリウム（６０％の懸濁液、５２ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）に滴下した。混合物を約０℃で約４５分間攪拌した。THF（１ｍＬ）中のSEM-Cl（０．２６ｍＬ、１．４９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下し、混合物を室温で約１８時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液で処理し、EtOAc（２×）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を位置異性体の混合物として得た。収量：６５４ｍｇ（９６％）。LC-MS m/z (M+H)⁺ = 680.3.

20

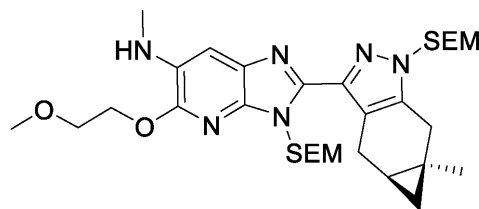
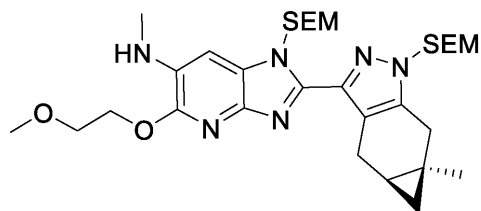
【０４７１】

ステップ５：５－（２－メトキシエトキシ）－N－メチル－２－（（４ａＳ，５ａＲ）－５ａ－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１，４，４ａ，５，５ａ，６－ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール－３－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１H－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－アミンおよび５－（２－メトキシエトキシ）－N－メチル－２－（（４ａＳ，５ａＲ）－５ａ－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１，４，４ａ，５，５ａ，６－ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール－３－イル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３H－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－アミン

30

【０４７２】

【化１０８】



40

【０４７３】

窒素下のDMF（６ｍＬ）中の調製物４３ｄ（６５４ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、CuI（２７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、K₃PO₄（７１６ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）およびN－（２，６－ジメチルフェニル）－６－ヒドロキシピコリンアミド（７０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の懸濁液を塩酸メチルアミン（１３０ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約１１０℃で約１８時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、１：４ v/vのNH₄OH／水で希釈し、EtOAc（２×）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を位置異性体の混合物として得た。収量：４６１ｍｇ（７６％）。LC-MS m/z (M+H)⁺ = 629.5.

50

【0474】

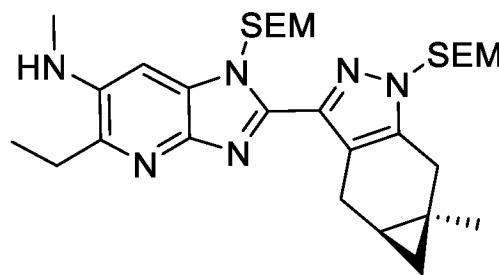
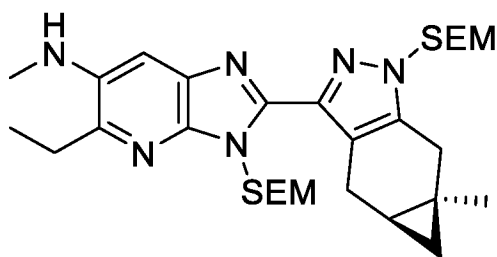
調製物 44

5-エチル-N-メチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミンおよび5-エチル-N-メチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミン

10

【0475】

【化109】



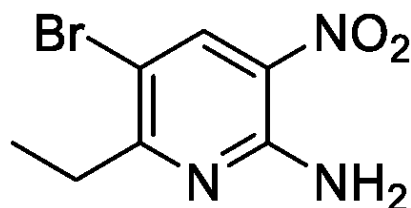
20

【0476】

ステップ1: 5-ブロモ-6-エチル-3-ニトロピリジン-2-アミン (44a)

【0477】

【化110】



30

【0478】

AcOH (20 mL) 中の2-アミノ-6-エチル-3-ニトロピリジン (868 mg、5.19 mmol) およびN-ブロモスクシンイミド (1.04 g、5.71 mmol) の懸濁液を約65℃で約1時間攪拌した。反応混合物を飽和水溶液 NaHCO₃ および EtOAc の二相混合物に注ぎ入れた。混合物を、塩基性になるまで1NのNaOHで処理し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を、100 mg の2-アミノ-6-エチル-3-ニトロピリジンと同様の割合の他の試薬と共に用いた同一の反応からのものと合わせた。合わせた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量: 1.04 mg (71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.52 (s, 1H), 2.88 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

40

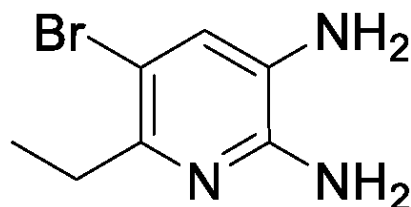
【0479】

ステップ2: 5-ブロモ-6-エチルピリジン-2,3-ジアミン (44b)

【0480】

50

【化 1 1 1】



【0 4 8 1】

エタノール（17 mL）および水（0.17 mL）中の調製物 44a（500 mg、2.03 mmol）、NH₄Cl（1.2 g、22.4 mmol）および亜鉛粉末（1.33 g、20.3 mmol）の懸濁液を室温で約18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を水に入れ、EtOAc（2×）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た。収量：276 mg（63%）、LC-MS m/z (M+H)⁺ = 216.1.

10

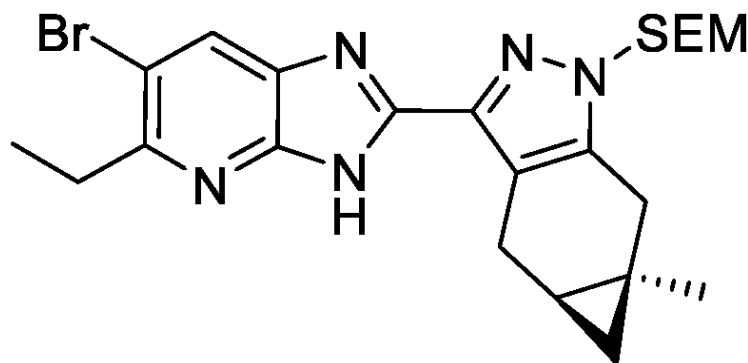
【0 4 8 2】

ステップ3：（4aS, 5aR）-3-（6-ブロモ-5-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル）-5a-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール（44c）

20

【0 4 8 3】

【化 1 1 2】



30

【0 4 8 4】

DMF（9 mL）中の調製物 44b（276 mg、1.27 mmol）、調製物 9（388 mg、1.27 mmol）およびメタ重亜硫酸ナトリウム（125 mg、0.66 mmol）の懸濁液をDMSO（0.23 mL、3.16 mmol）で処理し、混合物を約110℃で約18時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、DCM（3×）で抽出した。合わせたDCM抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量：401 mg（63%）。LC-MS m/z (M+H)⁺ = 504.2.

40

【0 4 8 5】

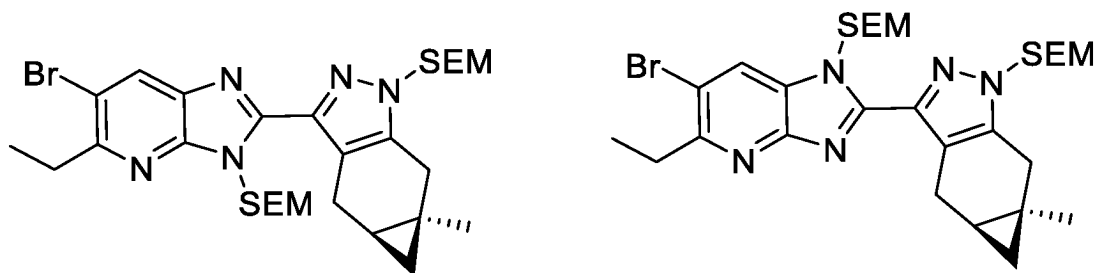
ステップ4：（4aS, 5aR）-3-（6-ブロモ-5-エチル-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル）-5a-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾールおよび（4aS, 5aR）-3-（6-ブロモ-5-エチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル）-5a-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒ

50

ドロシクロプロパ [f] インダゾール (44d)

【0486】

【化113】



10

【0487】

THF (2 mL) 中の調製物 44c (401 mg、0.80 mmol) の溶液を、ヘプタン (2×) で洗浄し、次いで、約 0℃ で THF (4 mL) に懸濁させておいた水素化ナトリウム (60% の懸濁液、42 mg、1.04 mmol) に滴下した。混合物を約 0℃ で約 45 分間攪拌した。THF (1 mL) 中の SEM-Cl (0.16 mL、0.88 mmol) の溶液を滴下し、混合物を室温で約 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で処理し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を位置異性体の混合物として得た。収量：397 mg (79%)。LC-MS m/z (M-CH₂CH₂TMS)⁺ = 532.3.

20

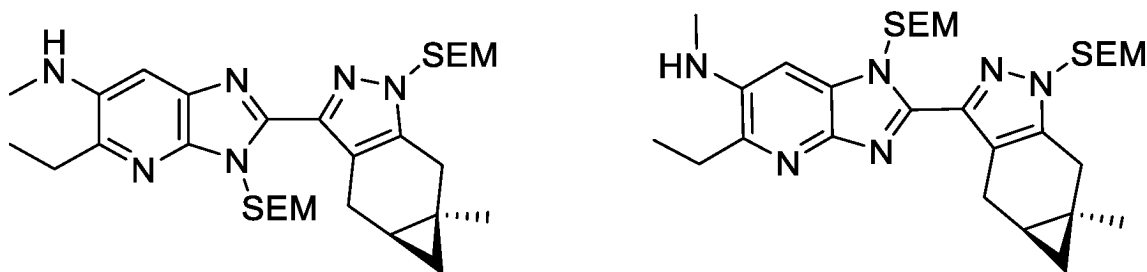
【0488】

ステップ 5：5-エチル-N-メチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-6-アミンおよび 5-エチル-N-メチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-6-アミン

30

【0489】

【化114】



40

【0490】

窒素下の DMF (4.5 mL) 中の調製物 44d (397 mg、0.63 mmol)、CuI (17 mg、0.09 mmol)、K₃PO₄ (466 mg、2.20 mmol) および N-(2,6-ジメチルフェニル)-6-ヒドロキシピコリンアミド (46 mg、0.19 mmol) の懸濁液を塩酸メチルアミン (85 mg、1.25 mmol) で処理した。混合物を約 110℃ で約 18 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、1:4 v/v の NH₄OH/水で希釈し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによ

50

て精製して、表題化合物を位置異性体の混合物として得た。収量：93 mg (25%)。
LC-MS m/z ($M+H$)⁺ = 583.5.

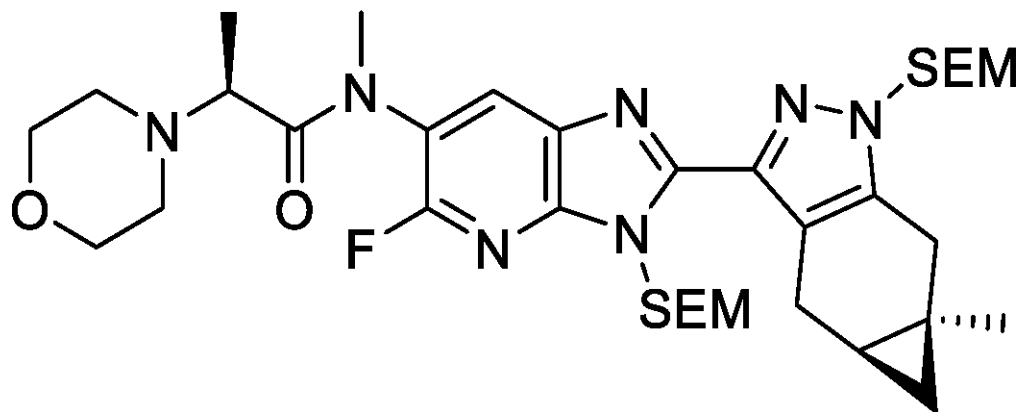
【0491】

調製物 45

(S)-N-(5-フルオロ-2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-モルホリノプロパンアミド

【0492】

【化115】



10

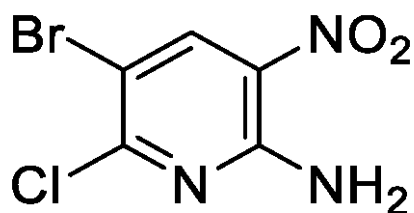
20

【0493】

ステップ1：5-ブロモ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン (45a)

【0494】

【化116】



30

【0495】

AcOH (200 mL) 中の6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン (10.0 g、57.6 mmol) の懸濁液を室温でN-ブロモスクシンイミド (11.3 g、63.4 mmol) で処理した。反応混合物を約60℃で約16時間攪拌した。沈澱物を濾取し、水 (2×100 mL) で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させて、表題化合物 (13.4 g、92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.63 (s, 1H), 8.31 (br s, 2H).

40

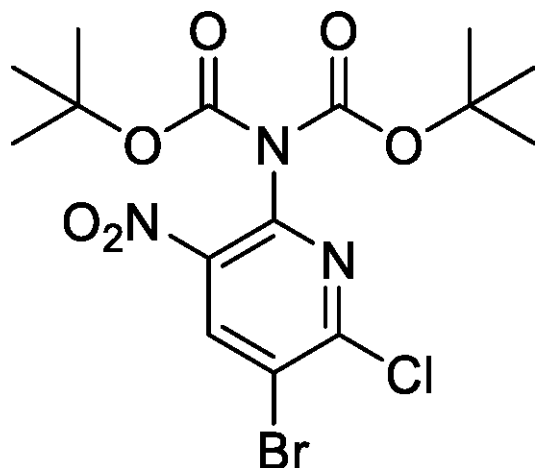
【0496】

ステップ2：(5-ブロモ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) (tert-ブトキシカルボニル) カルバミン酸 tert-ブチル (45b)

【0497】

50

【化 1 1 7】



10

【0 4 9 8】

THF (222 mL) 中の調製物 45 a (11.2 g、44.4 mmol) の溶液を室温で DMAP (542 mg、4.44 mmol) および BOC₂O (19.4 g、88.7 mmol) で処理した。反応混合物を約 70℃ で約 16 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、水 (100 mL) で処理し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc/PE = 0~10%) によって精製して、表題化合物 (17 g、85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.67 (s, 1H), 1.45 (s, 18H).

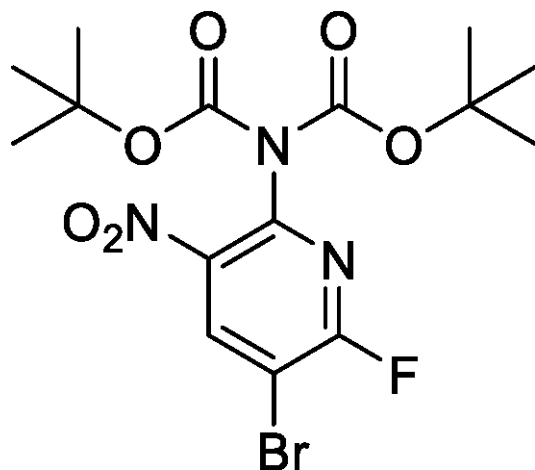
20

【0 4 9 9】

ステップ 3: (5-ブロモ-6-フルオロ-3-ニトロピリジン-2-イル) (tert-ブトキシカルボニル) カルバミン酸 tert-ブチル (45 c)

【0 5 0 0】

【化 1 1 8】



30

40

【0 5 0 1】

DMSO (168 mL) 中の調製物 45 b (15.2 g、33.6 mmol) の溶液をフッ化カリウム (9.75 g、168 mmol) で処理した。混合物を約 3 分間、窒素でフラッシュし、室温で約 16 時間攪拌した。反応混合物を 3% の LiCl 水溶液 (100 mL) で処理し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc/PE = 0~5%) によって精製して、表題化合物 (9.9 g、68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.76 (d, 1H), 1.45 (s, 18H).

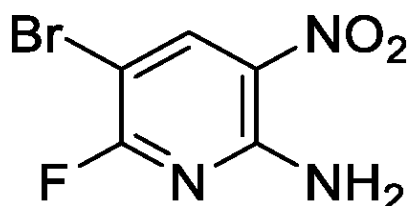
50

【0502】

ステップ4：塩酸5-ブロモ-6-フルオロ-3-ニトロピリジン-2-アミン（45d）

【0503】

【化119】



10

【0504】

約0℃のDCM（60mL）中の調製物45c（8.60g、19.71mmol）の溶液を1,4-ジオキサン中に4NのHCl（60mL）で滴下処理した。反応混合物を室温で約16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して表題化合物（4.7g、87%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ = 8.49 (d, 1H), 8.36 (br s, 3H).

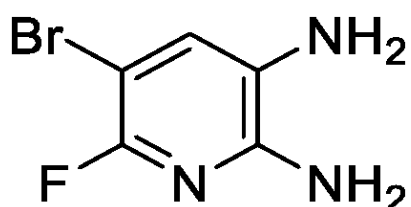
【0505】

ステップ5：5-ブロモ-6-フルオロピリジン-2,3-ジアミン（45e）

【0506】

20

【化120】



【0507】

エタノール（50mL）および水（50mL）中の調製物45d（2.70g、9.91mmol）の溶液を室温でNH₄Cl（2.65g、49.5mmol）および鉄粉（2.77g、49.5mmol）で処理した。反応混合物を室温で約16時間攪拌した。反応混合物を、Celite（登録商標）を通して濾過し、濾液を濃縮して、大部分のエタノールを除去した。残りの混合物をEtOAc（3×50mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー（シリカ、EtOAc／PE＝20～80%）によって精製した。単離された生成物を、1.4gの調製物45dおよび同様の割合の他の試薬を使用した同一の反応からのものと合わせて、表題化合物（2.3g、74%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ = 6.93 (d, 1H), 6.01 (br s, 2H), 4.77 (br s, 2H).

30

40

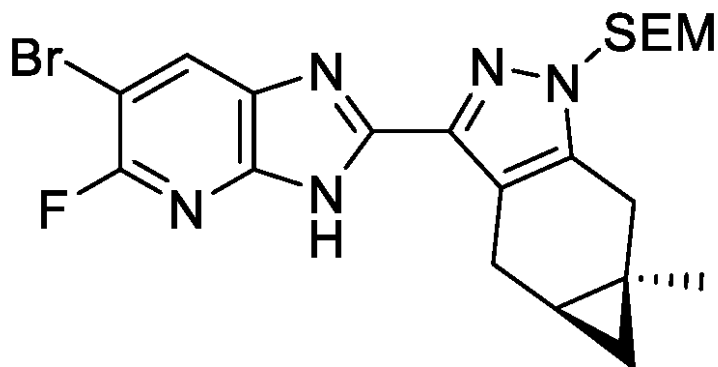
【0508】

ステップ6：（4aS, 5aR）-3-（6-ブロモ-5-フルオロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル）-5a-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール（45f）

【0509】

50

【化 1 2 1】



10

【0 5 1 0】

DMF (20 mL) 中の調製物 45e (720 mg、3.49 mmol) およびメタ重亜硫酸ナトリウム (332 mg、1.75 mmol) の溶液を調製物 9 (1.07 g、3.49 mmol) および DMSO (0.62 mL、8.74 mmol) で処理した。反応混合物を約 110℃ で約 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を約 130℃ で約 16 時間攪拌した。反応混合物を 3% の LiCl 水溶液 (50 mL) で処理し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / PE = 0 ~ 30%) によって精製して、表題化合物 (1.4 g、81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.43 - 8.10 (m, 1H), 5.58 - 5.40 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.42 (br d, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.77 (d, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.22 - 1.14 (m, 1H), 0.89 (dd, 2H), 0.45 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H), -0.03 (s, 9H).

20

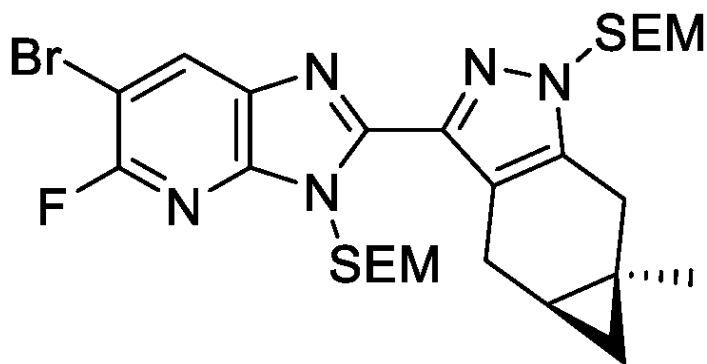
【0 5 1 1】

ステップ 7: (4aS, 5aR) - 3 - (6-ブロモ-5-フルオロ-3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) - 5a-メチル-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール (45 g)

30

【0 5 1 2】

【化 1 2 2】



40

【0 5 1 3】

約 0℃ の THF (24 mL) 中の調製物 45f (1.40 g、2.84 mmol) の溶液を、水素化ナトリウム (60% の懸濁液、171 mg、4.26 mmol) を少しずつ添加して処理した。反応混合物を約 0℃ で約 1 時間攪拌した。反応混合物を SEM-Cl (0.50 mL、2.84 mmol) で滴下処理した。反応混合物を約 0℃ で約 1 時間攪拌した。反応混合物を約 5℃ で飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) で処理した。混合物を

50

EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc/PE = 0~30%) によって精製して、表題化合物 (830 mg、47%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.30 (d, 1H), 6.24 - 6.00 (m, 2H), 5.52 - 5.36 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 4H), 3.46 (br d, 1H), 3.24 - 3.04 (m, 2H), 2.75 (br d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 1H), 1.02 - 0.80 (m, 4H), 0.42 (dd, 1H), 0.28 (t, 1H), -0.01 (s, 9H), -0.08 - -0.19 (m, 9H).

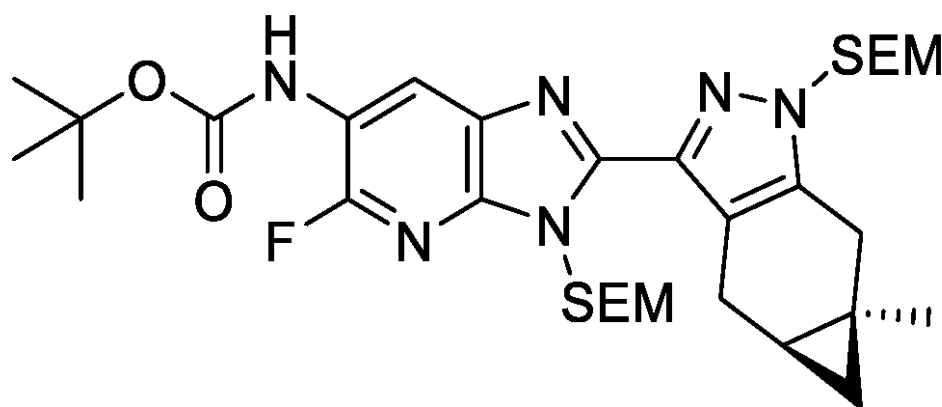
【0514】

ステップ8: (5-フルオロ-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (45h)

10

【0515】

【化123】



20

【0516】

窒素下の t-アミルアルコール (13 mL) 中の調製物 45 g (830 mg、1.33 mmol)、カルバミン酸 tert-ブチル (187 mg、1.60 mmol) および炭酸セシウム (869 mg、2.67 mmol) の懸濁液を Pd₂(dba)₃ (122 mg、0.13 mmol) および t-BuDavePhos (91 mg、0.27 mmol) で処理した。混合物を密封し、約 100 °C で約 20 時間攪拌した。追加のカルバミン酸 tert-ブチル (156 mg、1.33 mmol)、Pd₂(dba)₃ (122 mg、0.13 mmol) および t-BuDavePhos (91 mg、0.27 mmol) を添加し、反応混合物を約 100 °C で約 20 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカ、PE/EtOAc 0~30%) によって精製して、表題化合物 (220 mg、25%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.93 - 8.68 (m, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.22 - 6.00 (m, 2H), 5.47 - 5.36 (m, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 4H), 3.45 (br d, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 2.73 (br d, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 0.99 - 0.80 (m, 4H), 0.41 (dd, 1H), 0.28 (t, 1H), -0.01 (s, 9H), -0.12 (s, 9H).

30

40

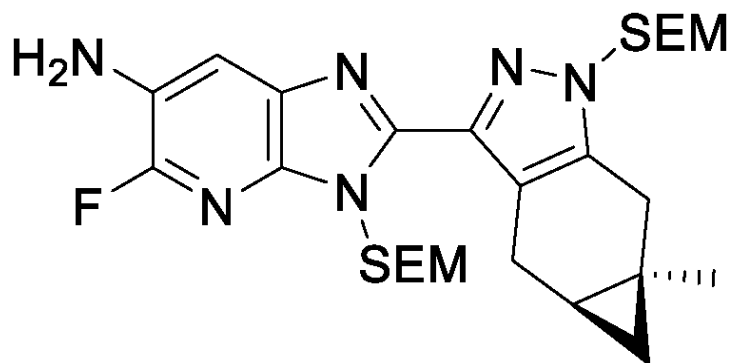
【0517】

ステップ9: 5-フルオロ-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-アミン (45i)

【0518】

50

【化 1 2 4】



10

【0 5 1 9】

約 5℃の DCM (5 mL) 中の調製物 45 h (110 mg、0.17 mmol) の溶液を $ZnBr_2$ (188 mg、0.84 mmol) で処理した。反応混合物を室温で約 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) に注ぎ入れ、DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た (85 mg、91%)。LC-MS m/z ($M+H$)⁺ = 559.3.

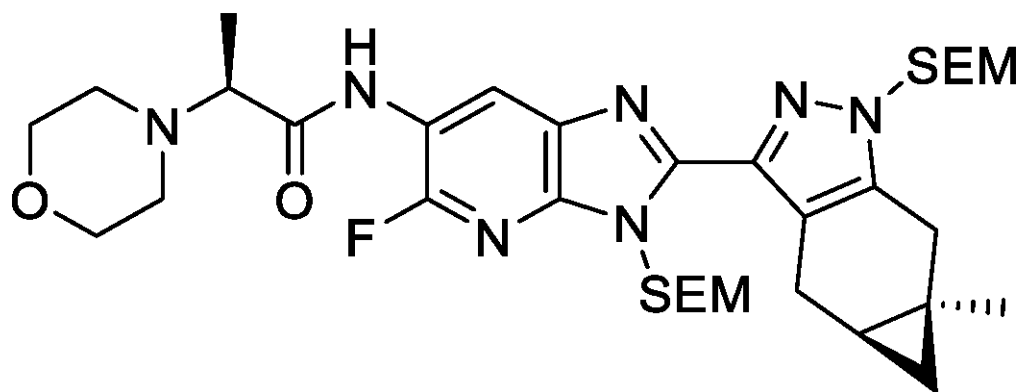
【0 5 2 0】

ステップ 10: (S)-N-(5-フルオロ-2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド (45 j)

20

【0 5 2 1】

【化 1 2 5】



30

【0 5 2 2】

ピリジン (4 mL) 中の調製物 45 i (85 mg、0.15 mmol) および調製物 20 (29 mg、0.18 mmol) の溶液を室温で EDCI (58 mg、0.30 mmol) で処理した。反応混合物を室温で約 16 時間攪拌した。水 (10 mL) を反応混合物に添加し、混合物を EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (シリカ、PE/EtOAc 0~50%) によって精製して、表題化合物 (60 mg、56%) を得た。LC-MS m/z ($M+H$)⁺ = 700.3.

40

【0 5 2 3】

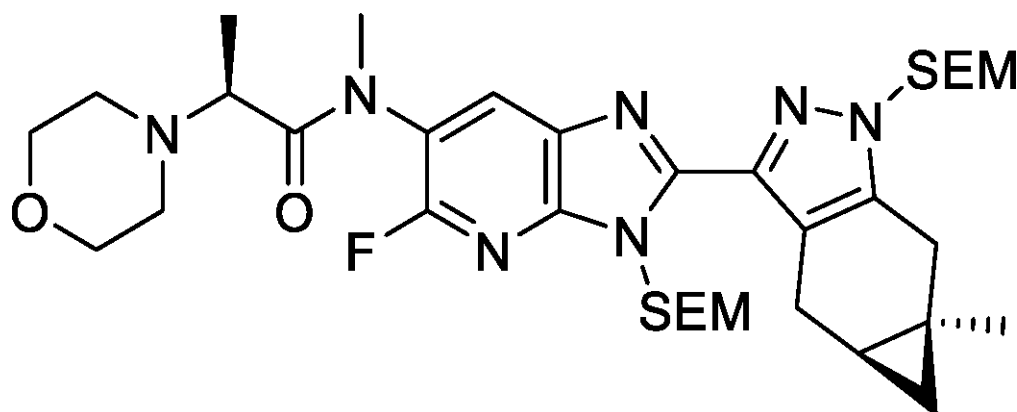
ステップ 11: (S)-N-(5-フルオロ-2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-

50

N-メチル-2-モルホリノプロパンアミド

【0524】

【化126】



10

【0525】

約0℃のTHF（5mL）中の調製物45j（60mg、0.09mmol）の溶液をTHF中に1MのKOtBu（95μL）で処理した。混合物を約0℃で約1時間攪拌した。混合物をTHF（0.5mL）中のヨウ化メチル（6μL、0.09mmol）で処理した。混合物を約0℃で約1.5時間攪拌した。追加のTHF中に1MのKOtBu（25μL）およびヨウ化メチル（3μL、0.05mmol）を約5℃で添加し、混合物を室温で約16時間攪拌した。追加のTHF中に1MのKOtBu（25μL）およびヨウ化メチル（3μL、0.05mmol）を約5℃で添加し、混合物を室温で約1時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液（5mL）で処理し、EtOAc（2×5mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮して、表題化合物（60mg、98%）を得た。LC-MS m/z (M+H)⁺ = 714.5.

20

【0526】

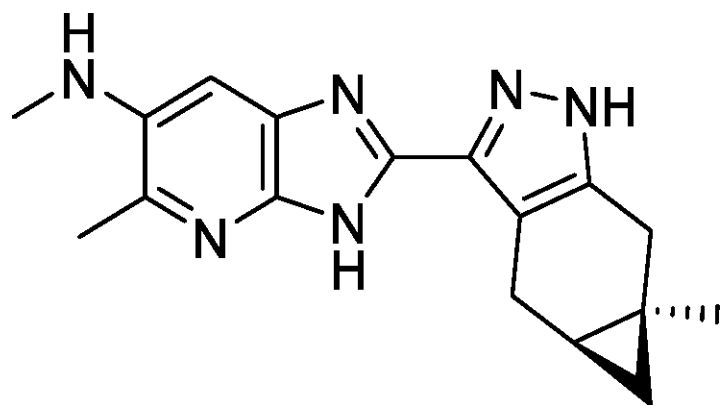
調製物46

N, 5-ジメチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-アミン

30

【0527】

【化127】



40

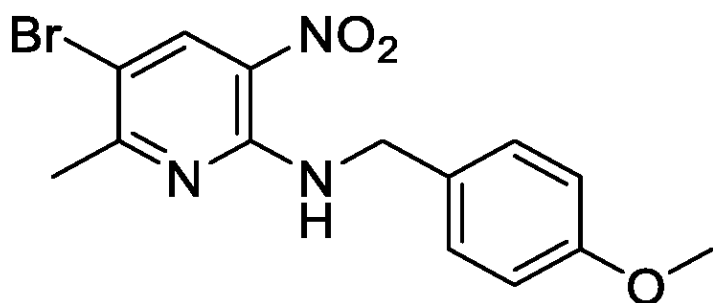
【0528】

ステップ1：5-ブロモ-N-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン（46a）

50

【 0 5 2 9 】

【 化 1 2 8 】



10

【 0 5 3 0 】

室温のTHF（40 mL）中の3-ブロモ-6-クロロ-2-メチル-5-ニトロピリジン（4.19 g、16.66 mmol）および炭酸カリウム（5.76 g、41.7 mmol）の懸濁液を、THF（15 mL）に溶解した4-メトキシベンジルアミン（3.27 mL、25.0 mmol）で滴下処理した。混合物を室温で約30分間攪拌した。反応混合物を水で処理し、EtOAc（2×）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た（5.87 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ = 8.51 (s, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.76 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

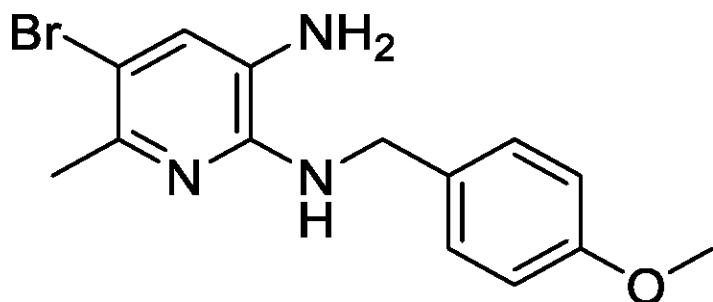
20

【 0 5 3 1 】

ステップ2：5-ブロモ-N²-(4-メトキシベンジル)-6-メチルピリジン-2,3-ジアミン（46 b）

【 0 5 3 2 】

【 化 1 2 9 】



30

【 0 5 3 3 】

エタノール（56 mL）中の調製物46 a（5.87 g、16.7 mmol）およびNH₄Cl（9.84 g、184 mmol）の懸濁液を室温で、水（30 mL）および亜鉛粉末（10.9 g、167 mmol）で処理した。反応混合物を室温で約2時間攪拌した。反応混合物を、Celite（登録商標）を通して濾過し、フィルターをEtOAcおよび水で洗浄した。濾液をEtOAcで抽出した。合わせたEtOAc抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。残渣をジエチルエーテルで摩砕し、溶解しなかった物質を濾過した。濾液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー（シリカ、EtOAc／ヘプタン＝0～100％）によって精製して、表題化合物（3.10 g、57％）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ = 7.33 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.54 (br s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.13 (br s, 2H), 2.48 (s, 3H).

40

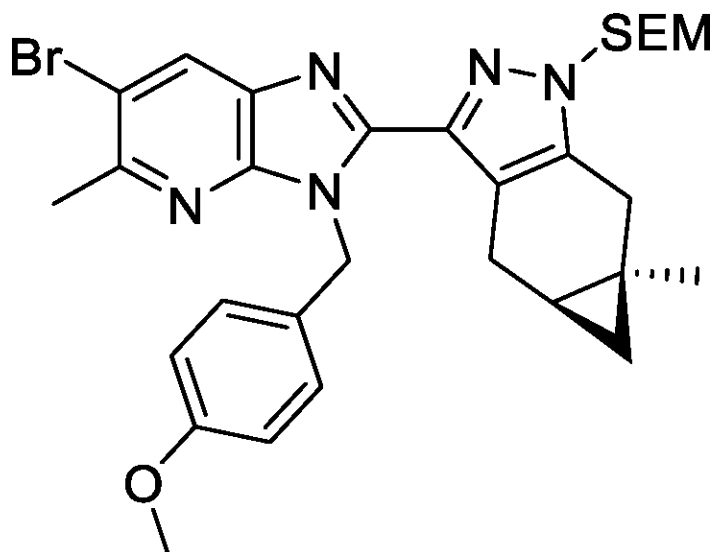
【 0 5 3 4 】

50

ステップ3：(4a S, 5a R) - 3 - (6 - ブロモ - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 5a - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール (46 c)

【0535】

【化130】



10

20

【0536】

DMF中の調製物46b(500mg、1.55mmol)および調製物9(476mg、1.55mmol)の溶液をDMSO(0.28mL、3.88mmol)およびメタ重亜硫酸ナトリウム(148mg、0.78mmol)で処理した。反応混合物を約100℃で約18時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和NaHCO₃水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を水(3×)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をMeCNで摩砕し、固体を濾過し、MeCNで洗浄し、乾燥させて、表題化合物(359mg、38%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 8.38 - 8.19 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 7H), 6.73 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.50 - 5.35 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.43 (br d, 1H), 3.13 (br d, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (br d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.18 - 1.08 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.40 (br dd, 1H), 0.23 (br t, 1H), -0.04 (s, 9H)

30

【0537】

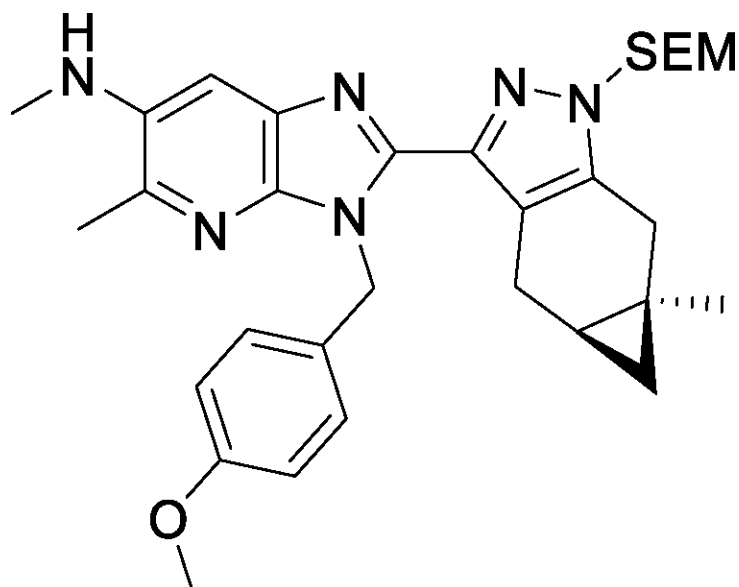
ステップ4：3 - (4 - メトキシベンジル) - N, 5 - ジメチル - 2 - ((4a S, 5a R) - 5a - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6 - ヘキサヒドロシクロプロパ [f] インダゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - アミン (46 d)

40

【0538】

50

【化 1 3 1】



10

【0 5 3 9】

DMF (3 mL) 中の調製物 46c (357 mg、0.59 mmol)、塩酸メチルアミン (59 mg、0.88 mmol)、N-(2,6-ジメチルフェニル)-6-ヒドロキシピコリンアミド (14 mg、0.06 mmol)、 K_3PO_4 (374 mg、1.76 mmol) および CuI (11 mg、0.06 mmol) の懸濁液を窒素下で、約 110℃で、約 18 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、水 (3×) で洗浄した。EtOAc 抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc/ヘプタン=0~100%) によって精製して、表題化合物 (53 mg、16%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.24 (br d, 2H), 6.72 (br d, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.52 - 5.34 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (br t, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.73 (br d, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.57 (br s, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.19 - 1.06 (m, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 2H), 0.38 (br dd, 1H), 0.24 (br dd, 1H), -0.04 (s, 9H).

20

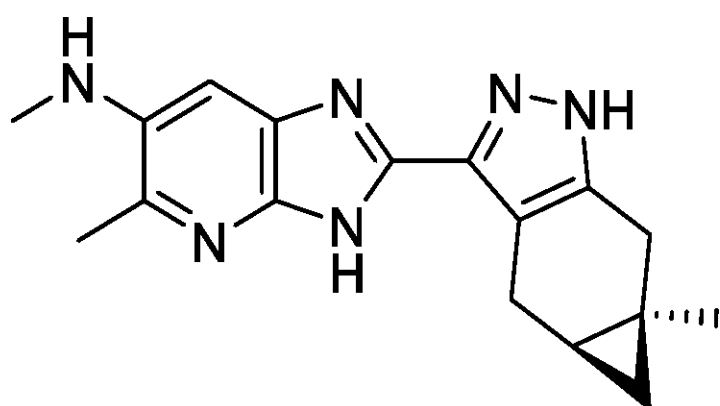
30

【0 5 4 0】

ステップ 5 : N, 5-ジメチル-2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-アミン

【0 5 4 1】

【化 1 3 2】



40

50

【0542】

TFA (1 mL) 中の調製物 46 d (53 mg、0.095 mmol) の懸濁液を約 1 時間約 75 °C で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、3 N の NaOH で塩基性にした。混合物を EtOAc / メタノールの混合物で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た (29 mg、99%)。LC-MS m/z (M+H)⁺ = 309.2.

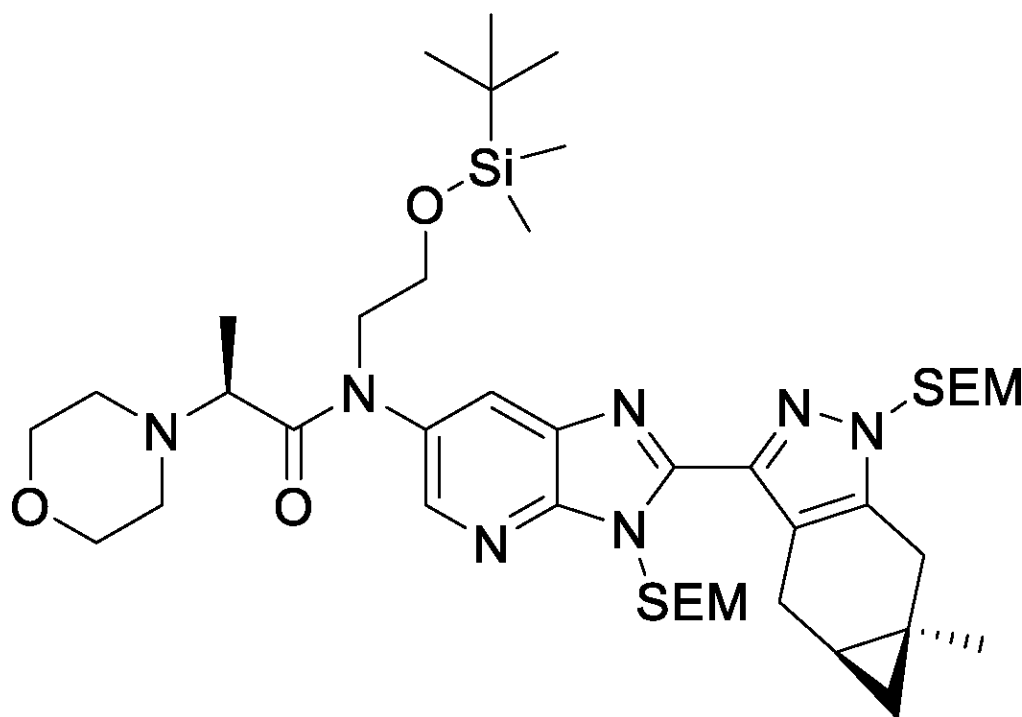
【0543】

調製物 47

(S)-N-(2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)-N-(2-((4aS,5aR)-5a-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1,4,4a,5,5a,6-hexahydrosikloプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド

【0544】

【化133】



【0545】

ステップ 1: (S)-N-(2-((4aS,5aR)-5a-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1,4,4a,5,5a,6-hexahydrosikloプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド (47a)

【0546】

10

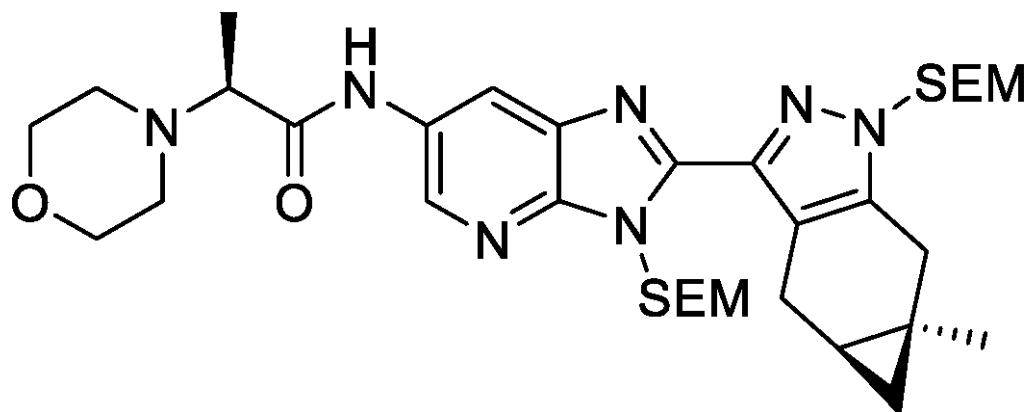
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

【0 5 4 7】

ピリジン (3 mL) 中の調製物 31 (150 mg、0.28 mmol) の溶液を EDCI (0.11 g、0.56 mmol) および調製物 20 (66 mg、0.42 mmol) で処理した。反応混合物を室温で約 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、水 (15 mL) で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た (120 mg、63%)。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 682.3.

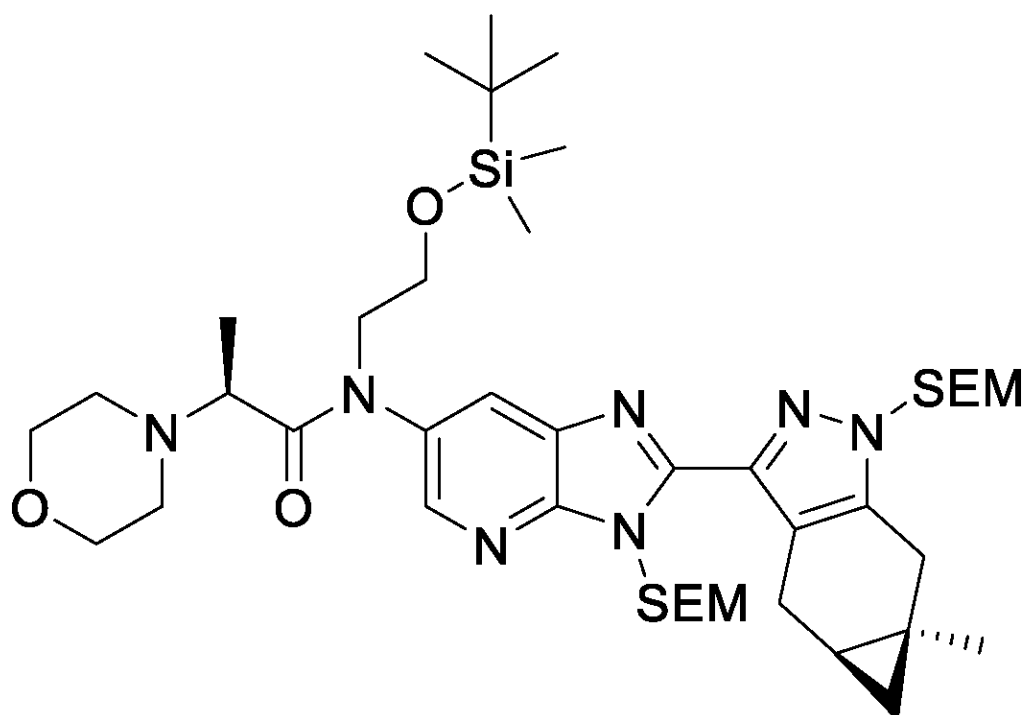
20

【0 5 4 8】

ステップ 2: (S)-N-(2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)ethyl)-N-(2-((4aS,5aR)-5a-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1,4,4a,5,5a,6-hexahydrocyclopropa[f]indazol-3-yl)-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-morpholinopropanamide

【0 5 4 9】

【化 1 3 5】



30

40

50

【0550】

約0℃のDMF（4mL）中の調製物47a（120mg、0.18mmol）の溶液を水素化ナトリウム（60%の懸濁液、28mg、0.71mmol）で処理した。混合物を約30分間攪拌した。混合物を（2-ブロモエトキシ）（tert-ブチル）ジメチルシラン（210mg、0.88mmol）で処理した。反応混合物を室温で約20時間攪拌した。水（10mL）を添加し、生じた混合物をEtOAc（2×15mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc／PE（0.2%のNH₄OH）＝5～50%）によって精製して、表題化合物（60mg、41%）を得た。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 840.4.

10

【0551】

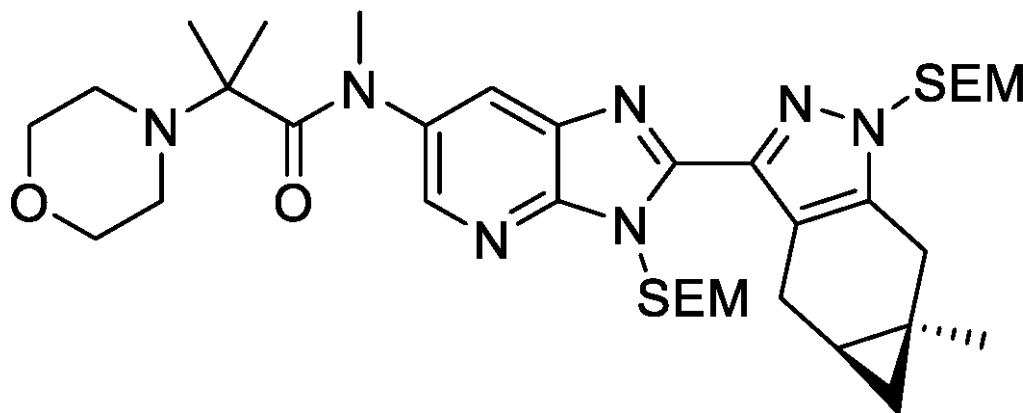
調製物48

N, 2-ジメチル-N-(2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド

【0552】

【化136】

20



30

【0553】

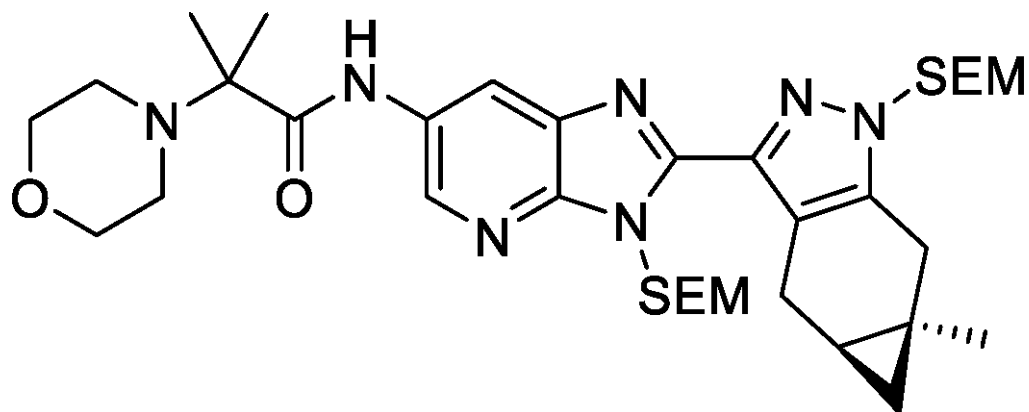
ステップ1：2-メチル-N-(2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド（48a）

【0554】

40

50

【化 1 3 7】



10

【0 5 5 5】

DMF (5 mL) 中の調製物 21 (96 mg、0.56 mmol) の溶液を iPr_2NEt (0.19 mL、1.11 mmol) および HATU (211 mg、0.56 mmol) で処理した。混合物を室温で約 1 時間攪拌した。混合物を調製物 31 (200 mg、0.37 mmol) で処理し、混合物を約 50 °C で約 16 時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) で処理し、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、50 mg の調製物 31 および同様の割合の他の試薬を使用した同一の反応からのものと合わせた。合わせた残渣をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / PE 5 ~ 70 %) によって精製して、表題化合物 (130 mg、40 %) を得た。LC/MS m/z ($M+H$)⁺ = 696.3.

20

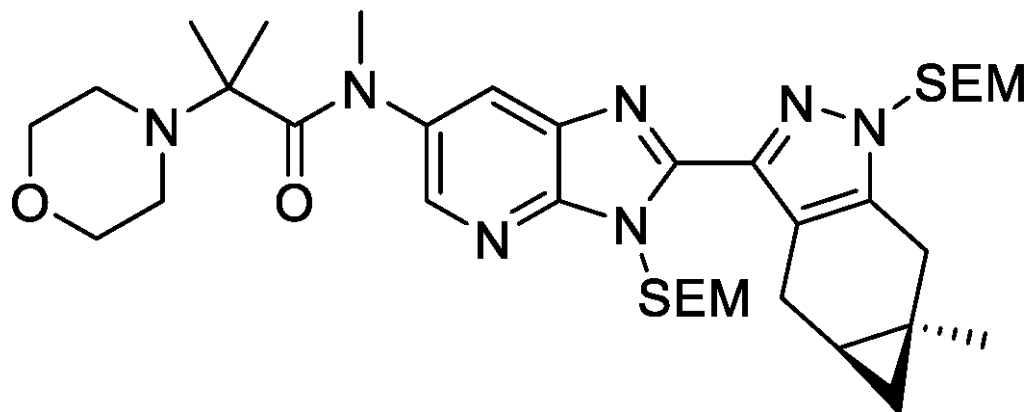
【0 5 5 6】

ステップ 2: N, 2-ジメチル-N-(2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド

30

【0 5 5 7】

【化 1 3 8】



40

【0 5 5 8】

約 0 °C の DMF (4 mL) 中の調製物 48a (130 mg、0.19 mmol) の溶液を水素化ナトリウム (60 % の懸濁液、15 mg、0.37 mmol) で処理した。混合物を約 0 °C で約 20 分間攪拌した。混合物を約 0 °C でヨウ化メチル (35 μL、0.56 mmol) で処理し、反応混合物を室温で約 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL

50

）でクエンチした。混合物を EtOAc（20 mL）で抽出した。EtOAc 層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た（140 mg、90%）。LC/MS m/z ($M+H$)⁺ = 710.4.

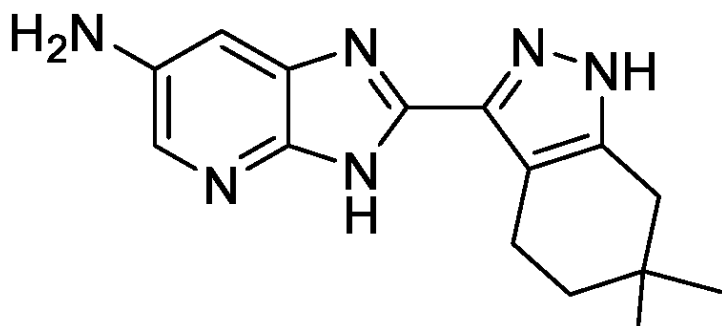
【0559】

調製物 49

2-（6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミン

【0560】

【化139】



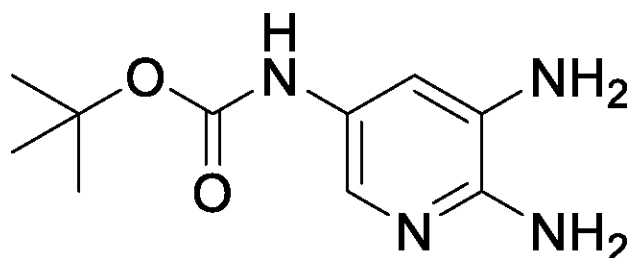
10

【0561】

ステップ1：（5,6-ジアミノピリジン-3-イル）カルバミン酸 tert-ブチル（49a）

【0562】

【化140】



20

30

【0563】

エタノール（150 mL）中の調製物 25c（1.80 g、4.14 mmol）の溶液を室温で、5%の Pd/C（Johnson Matthey cat#：5R39、1.80 g）で処理した。反応混合物を約 70℃で攪拌し、125 PSI の水素の雰囲気下で約 48 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、Celite（登録商標）を通して濾過した。濾過ケーキをエタノール（3×100 mL）で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た（560 mg、60%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 7.57（s, 1H），7.09（d, J = 2.1 Hz, 1H），1.50（s, 9H）；LC/MS m/z

($M+H$)⁺ = 225.1.

【0564】

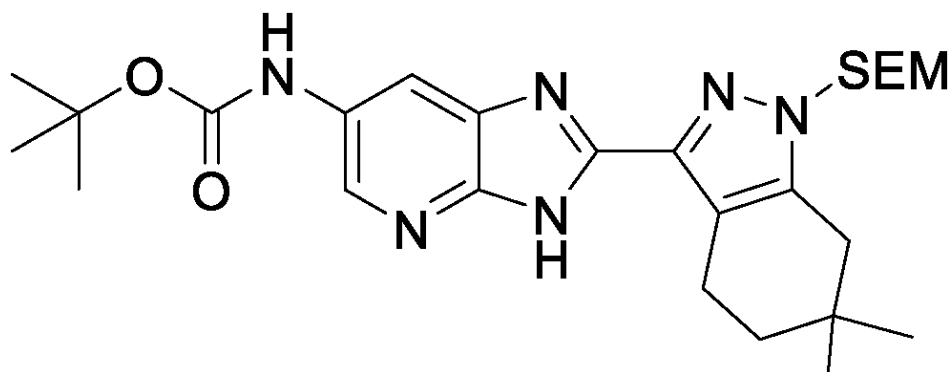
ステップ2：（2-（6,6-ジメチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル）カルバミン酸 tert-ブチル（49b）

【0565】

40

50

【化 1 4 1】



10

【0 5 6 6】

DMF (12 mL) 中の調製物 49a (670 mg、3.0 mmol) およびメタ重亜硫酸ナトリウム (290 mg、1.5 mmol) の溶液を調製物 19 (970 mg、3.15 mmol) および DMSO (0.53 mL、7.5 mmol) で処理した。反応混合物を約 110 °C で約 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (150 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。EtOAc 抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物を

20

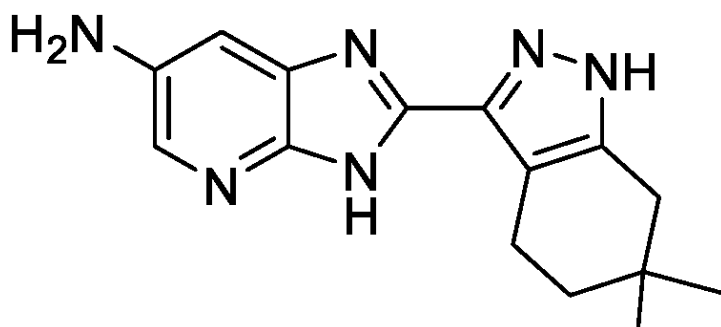
クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た (600 mg、39%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (d, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.54

【0 5 6 7】

ステップ 3: 2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-6-アミン

【0 5 6 8】

【化 1 4 2】



30

【0 5 6 9】

ジオキサン中に 4 M の HCl (1.5 mL) 中の調製物 49b (100 mg、0.19 mmol) の溶液を約 60 °C で約 24 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をメタノール (10 mL) および炭酸カリウム (670 mg、4.88 mmol) と共に室温で約 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を 20 % の MeOH / DCM v / v (100 mL) および水 (100 mL) に溶解した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Sunfire C18、19 × 100 mm、5 μm; 移動相 A: 水中に 0.05 % の TFA (v / v); 移動相 B: MeCN 中に 0.05 % の TFA (v / v)、勾配: 8.5 分かけて 5 % の B から 100 % の B へ、1.5 分間は 100 %

40

50

のBで保持、流速：25 mL／分）によって精製して、表題化合物（10 mg、19％）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD） δ 7.95（d, 1H), 7.57（d, 1H), 2.91（t, 2H), 2.51（s, 2H), 1.65（t, 2H), 1.07（s, 6H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 283.3.

【実施例】

【0570】

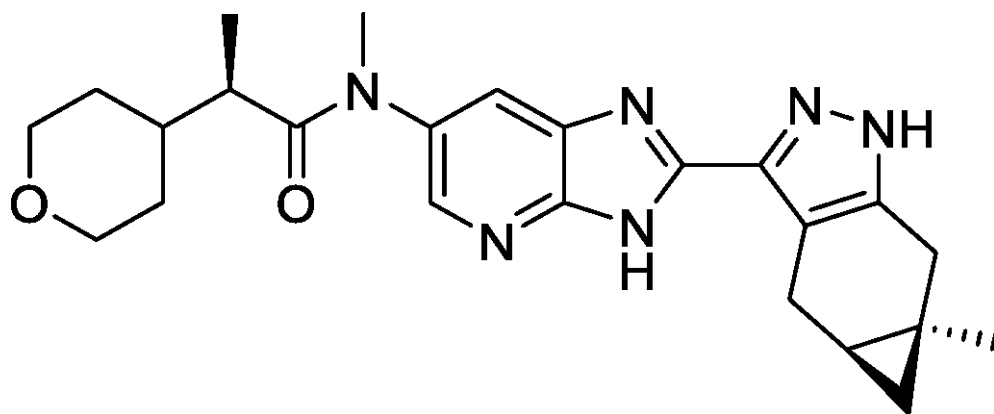
（実施例1）

（R）-N-メチル-N-（2-（（4aS, 5aR）-5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル）-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル）-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）プロペンアミド

10

【0571】

【化143】



20

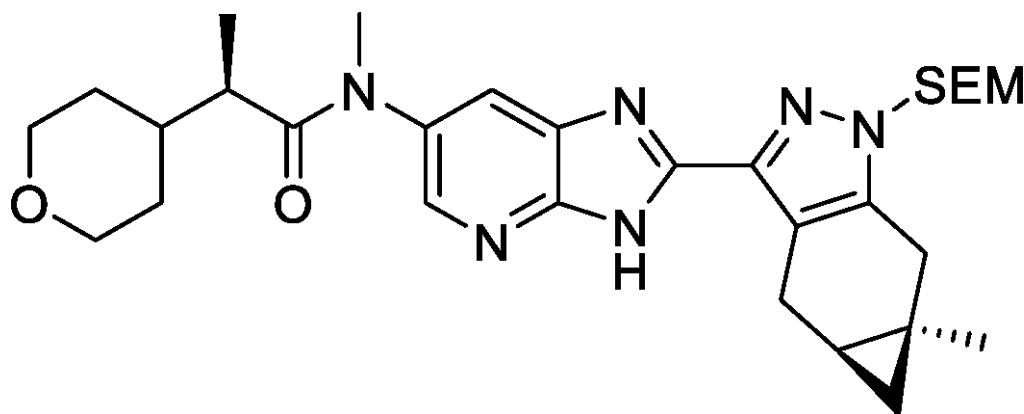
【0572】

ステップ1：（R）-N-メチル-N-（2-（（4aS, 5aR）-5a-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル）-3H-イミダゾ[4, 5-b]

30

【0573】

【化144】



40

【0574】

ピリジン（76 mL）中の調製物28（2.26 g、5.33 mmol）および調製物21（1.39 g、5.33 mmol）の溶液を室温で、EDCI（2.04 g、10.

50

7 mmol) で処理した。反応混合物を約 16 時間、室温で攪拌し、水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2 × 80 mL) に抽出した。EtOAc 抽出物を合わせ、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / PE = 0 ~ 100 %) によって精製して、表題化合物 (2.4 g、80 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.41 - 8.13 (m, 1H), 8.01 - 7.79 (m, 1H), 5.67 - 5.32 (m, 3H), 3.97 - 3.78 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.27 - 1.11 (m, 3H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 1.05 - 0.93 (m, 1H), 0.93 - 0.83 (m, 2H), 0.51 - 0.41 (m, 1H), 0.31 - 0.23 (m, 1H), -0.04 (s, 9H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 565.3.

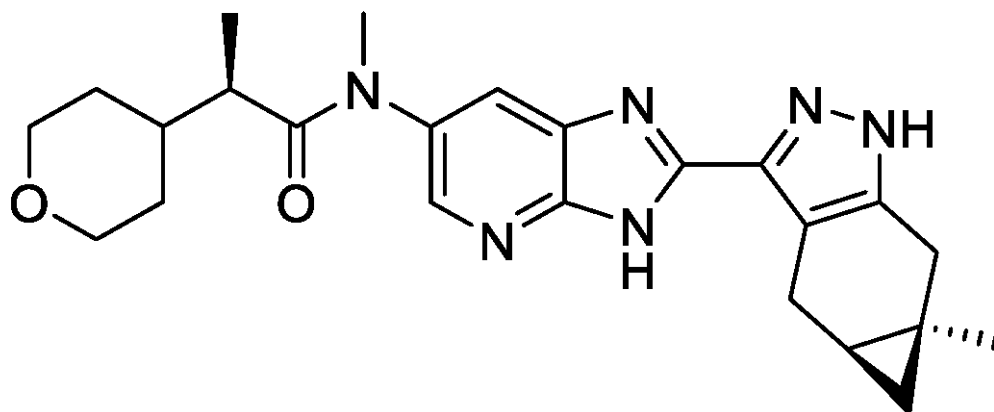
10

【0575】

ステップ 2: (R)-N-メチル-N-(2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロペンアミド

【0576】

【化145】



20

30

【0577】

TFA (42.5 mL) 中の実施例 1 ステップ 1 (2.4 g、4.25 mmol) の溶液を約 5 °C で、トリエチルシラン (2.47 g、21.2 mmol) で処理した。反応混合物を室温で約 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で約 pH 8 まで塩基性にした。生じた混合物を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を濃縮した。生じた残渣を分取 HPLC (カラム YMC Triart C18 250 × 50 mm、7 μm; 移動相 A: 水 (0.05 % v/v の濃 NH₄OH); 移動相 B: MeCN; 22 ~ 62 % の B 勾配、12 分; 流速 60 mL/分) によって精製して、表題化合物 (1.35 g、73 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.29 (br s, 1H), 8.05 - 7.74 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.53 - 3.36 (m, 3H), 3.34 (s, 4H), 3.19 - 3.00 (m, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.27 - 1.12 (m, 2H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 1.05 - 0.90 (m, 1H), 0.48 - 0.37 (m, 1H), 0.30 - 0.21 (m, 1H); LC/MS m/z (M+H)⁺ = 435.1.

40

【0578】

(実施例 2)

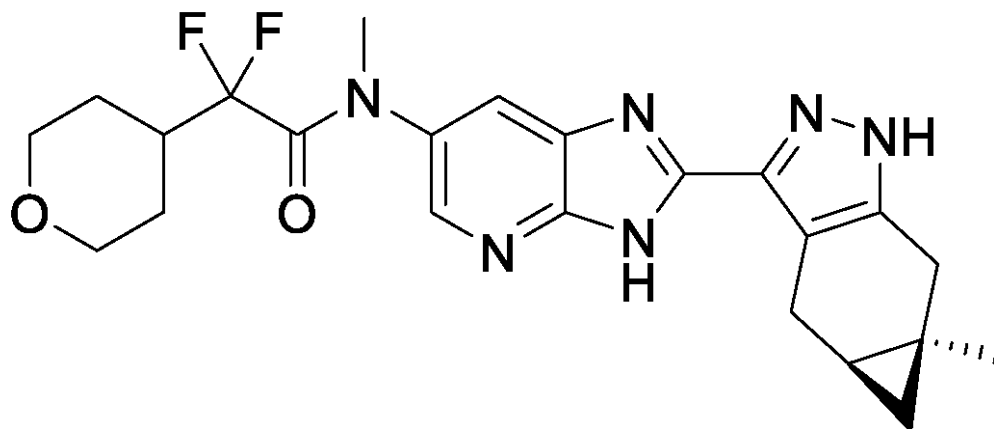
2, 2-ジフルオロ-N-メチル-N-(2-((4aS, 5aR)-5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)

50

－3H－イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)－2－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)アセトアミド

【0579】

【化146】



10

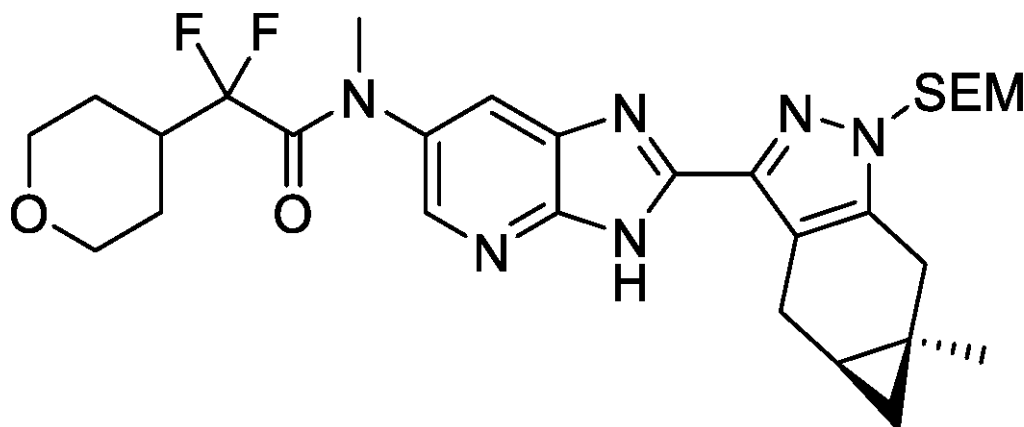
【0580】

ステップ1：2,2-ジフルオロ-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド

20

【0581】

【化147】



30

【0582】

ピリジン(20mL)中の調製物28(1.00g、2.36mmol)の溶液を室温で、EDCI(1.81g、9.42mmol)および2,2-ジフルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸(0.85g、4.71mmol)で処理した。反応混合物を約2時間攪拌した。混合物を、100mgの調製物28および同様の割合の他の試薬を使用した同一の反応からのものと合わせた。合わせた反応混合物をH₂O(30mL)で洗浄し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た(1.10g、72%)。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 587.3.

40

【0583】

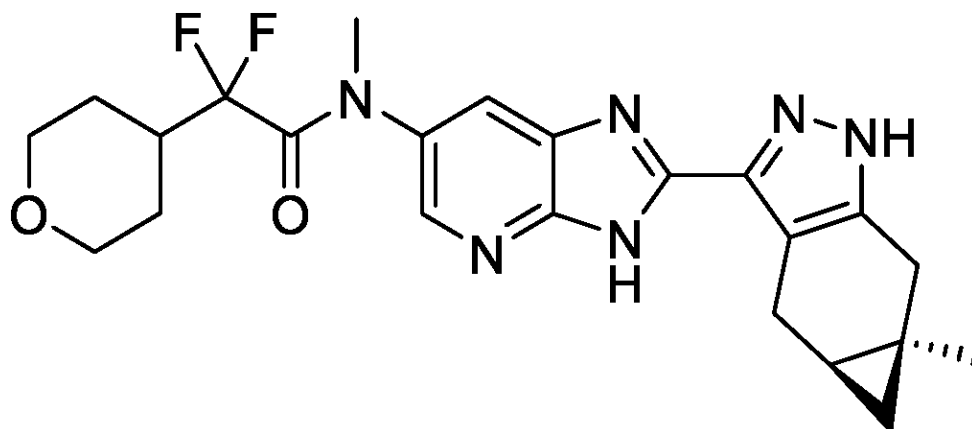
ステップ2：2,2-ジフルオロ-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a

50

－メチル－1，4，4a，5，5a，6－ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール
 －3－イル）－3H－イミダゾ[4，5－b]ピリジン－6－イル）－2－（テトラヒド
 ロ－2H－ピラン－4－イル）アセトアミド

【0584】

【化148】



10

【0585】

TFA（10 mL）中の実施例2ステップ1（1.00 g、1.70 mmol）の溶液を室温で、トリエチルシラン（1.36 mL、8.52 mmol）で処理し、約2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、pHが約8～9になるまで飽和NaHCO₃水溶液で処理した。水（30 mL）を添加し、混合物をEtOAc（30 mL）で抽出した。EtOAc抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た（460 mg、59%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ = 8.43 - 8.18（m, 1H），7.93（d, 1H），4.09 - 3.86（m, 2H），3.52 - 3.42（m, 1H），3.40（s, 3H），3.37 - 3.32（m, 2H），3.20 - 3.02（m, 2H），2.78（d, 1H），2.52 - 2.31（m, 1H），1.70 - 1.58（m, 2H），1.54 - 1.37（m, 2H），1.30（s, 3H），1.22 - 1.12（m, 1H），0.48 - 0.38（m, 1H），0.27（t, 1H）；LC/MS m/z（M+H）⁺ = 457.2.

20

30

【0586】

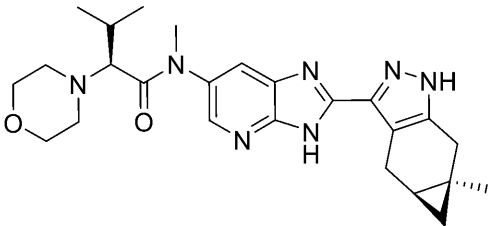
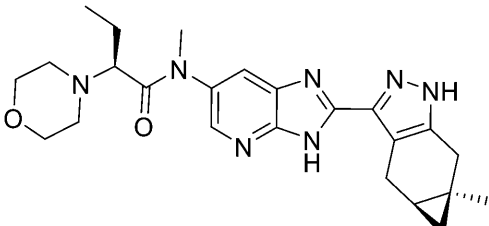
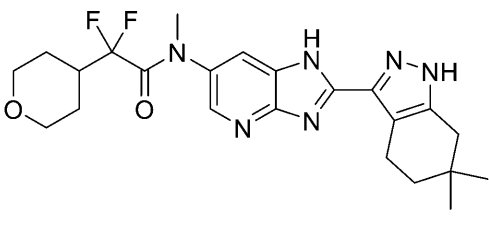
次の実施例を実施例1および2と同様に調製し、その際、観察されたLC-MS m/zは、以下の表中で[M+H]⁺として示される。

【0587】

40

50

【表 1 - 1】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
3	 (S)-N,3-ジメチル-N-(2-((4aR,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノブタンアミド	464.3
4	 (S)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノブタンアミド	450.3
5	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2,2-ジフルオロ-N-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド	459.1

【 0 5 8 8 】

10

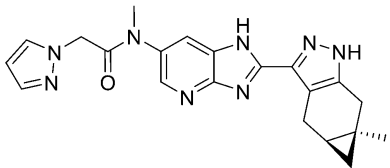
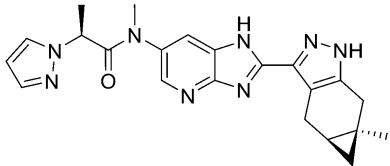
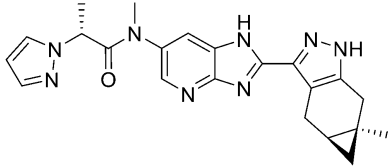
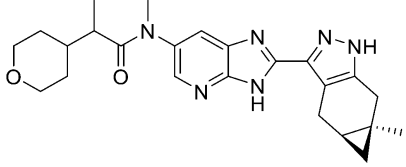
20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
6	 <i>N</i>-メチル-<i>N</i>-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-(1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル)アセトアミド	403.2
7	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-メチル-<i>N</i>-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-(1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル)プロペンアミド	417.1
8	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-メチル-<i>N</i>-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-(1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド	417.1
9	 <i>N</i>-メチル-<i>N</i>-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ2<i>H</i>-ピラン-4-イル)プロパンアミド	435.1

【 0 5 8 9 】

10

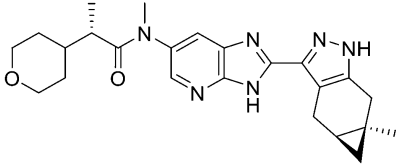
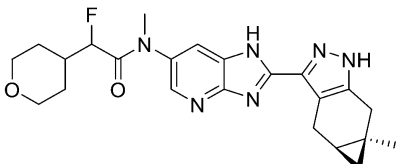
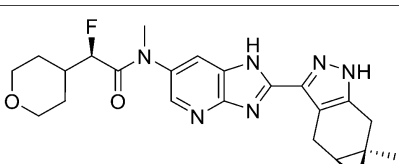
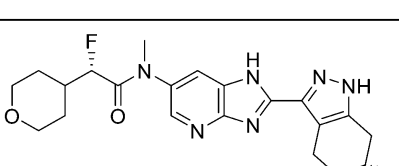
20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
10	 (S)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド	435.1
11	 2-フルオロ-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド	439.2
12	 (R)-2-フルオロ-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド	439.2
13	 (S)-2-フルオロ-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド	439.2

【0590】

(実施例 14)

(S)-N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-モルホリノプロパンアミド

【0591】

10

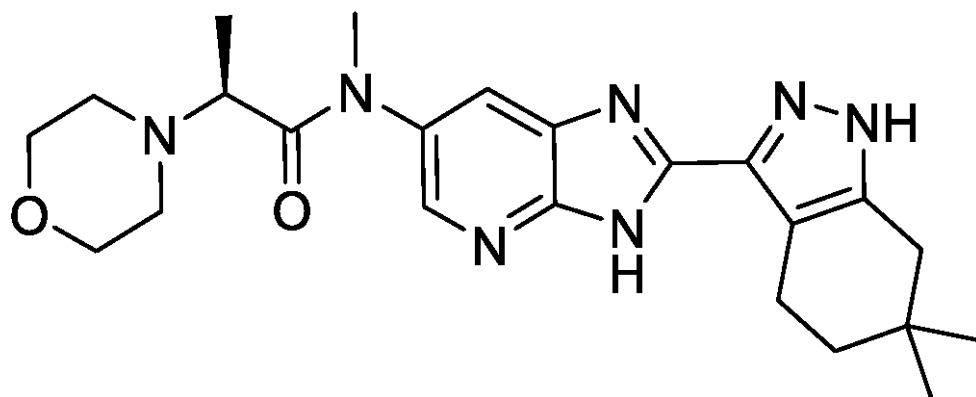
20

30

40

50

【化 1 4 9】



10

【0 5 9 2】

ピリジン（4 mL）中の調製物 49（100 mg、0.36 mmol）および調製物 20（110 mg、0.71 mmol）の溶液を室温で、EDCI（270 mg、1.42 mmol）で処理した。混合物を室温で約 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc（2 × 50 mL）で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。残渣を 1 : 1 v / v のメタノール / THF（20 mL）および炭酸カリウム（490 mg、3.55 mmol）と共に約 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（100 mL）に入れ、EtOAc（100 mL）で抽出した。EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC（カラム：Waters Sunfire C18、19 × 100 mm、5 μm；移動相 A：水中に 0.05 % の TFA（v / v）；移動相 B：MeCN 中に 0.05 % の TFA（v / v）、勾配：8.5 分かけて 5 % の B から 70 % B、1.5 分間は 100 % の B で保持、流速：25 mL / 分）によって精製して、表題化合物（60 mg、44 %）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.56 - 8.48（m, 2H），4.08（q, 1H），3.98（s, 4H），3.43（d, 4H），2.94（t, 2H），2.50（s, 2H），1.72（d, 3H），1.65（t, 2H），1.08（s, 6H）；LC/MS m/z（M+H）⁺ = 424.2.

20

30

【0 5 9 3】

（実施例 15）

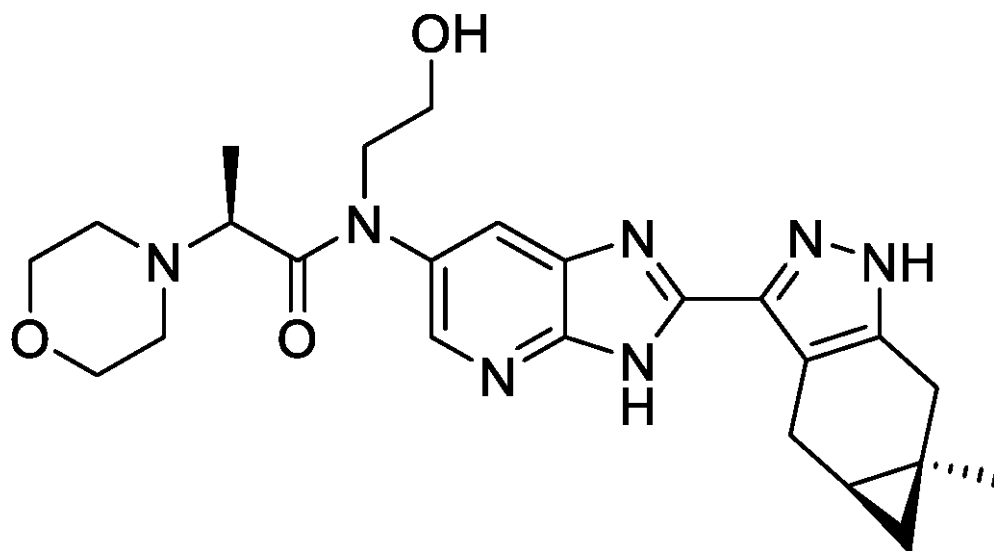
（S）-N-（2-ヒドロキシエチル）-N-（2-（（4aS, 5aR）-5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル）-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル）-2-モルホリノプロパンアミド

【0 5 9 4】

40

50

【化 1 5 0】



10

【0 5 9 5】

DCM (3 mL) 中の調製物 47 (60 mg、0.07 mmol) の溶液を室温で、TFA (1 mL) で処理した。反応混合物を 2 時間攪拌した。追加の TFA (2 mL) を混合物に添加し、それを室温で約 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。生じた残渣をメタノール (5 mL) に溶解し、NH₄OH で約 30 °C で処理し、約 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、15 mg の調製物 47 および同様の割合の他の試薬を使用した同一の反応からのものと合わせた。合わせた残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 mm、3 μm; 勾配: 移動相 A: 水 (0.225 % のギ酸); 移動相 B: MeCN; 0 ~ 100 % の B 勾配、流速 = 25 mL / 分) によって精製して、表題化合物 (18 mg、38 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.56 - 8.25 (m, 1H), 8.06 (br s, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 4H), 3.43 (d, 1H), 3.21 (q, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.18 (d, 4H), 0.47 - 0.39 (m, 1H), 0.25 (t, 1H). LC/MS m/z (M+H)⁺ = 466.2.

20

30

【0 5 9 6】

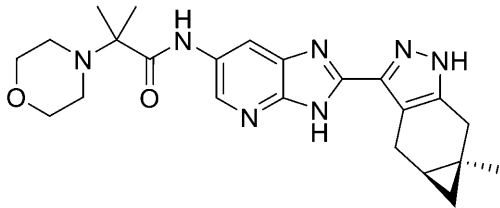
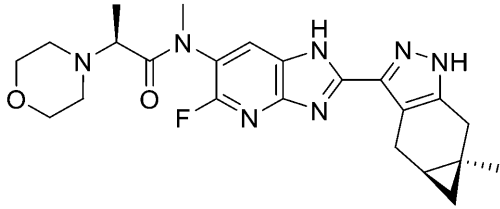
次の実施例を実施例 15 と同様に調製し、その際、観察された LC-MS m/z は、以下の表中で [M+H]⁺ として示される。

【0 5 9 7】

40

50

【表 2】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
16	 2-メチル-N-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド	450.1
17	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(5-フルオロ-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-<i>N</i>-メチル-2-モルホリノプロパンアミド	454.2

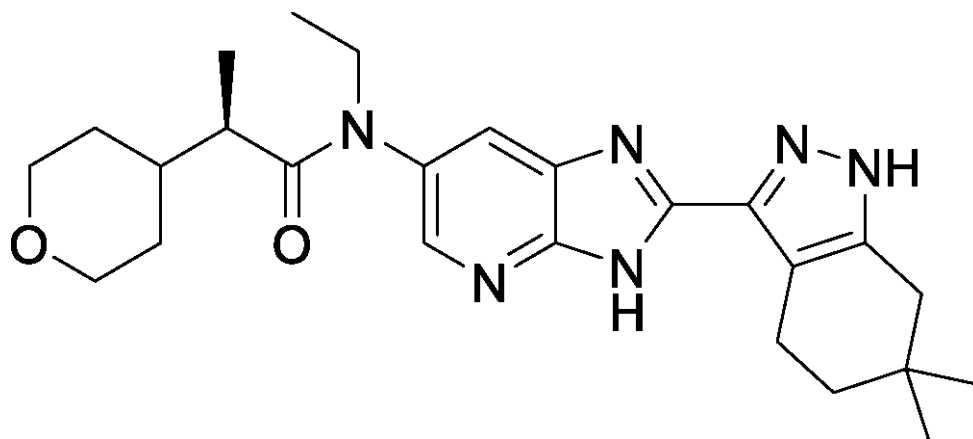
【0598】

(実施例18)

(*R*)-*N*-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インダゾール-3-イル)-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-6-イル)-*N*-エチル-2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)プロパンアミド

【0599】

【化151】



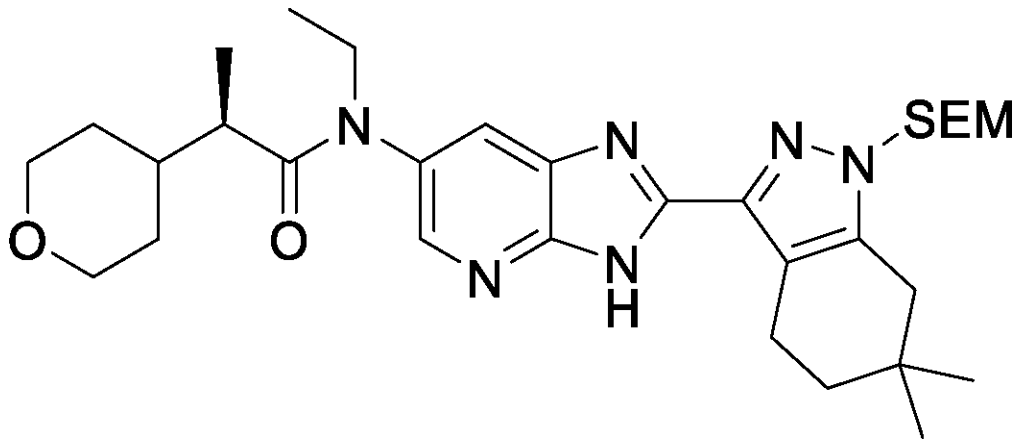
【0600】

ステップ1: (*R*)-*N*-(2-(6,6-ジメチル-1-(2-(トリメチルシリル

）エトキシ）メチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－６－イル）－Ｎ－エチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロペンアミド

【０６０１】

【化１５２】



10

【０６０２】

DMF（１０ｍＬ）およびDMSO（２ｍＬ）中の調製物１９（３７１ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液を約３０℃で、調製物３９（３２０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）およびメタ重亜硫酸ナトリウム（１０４ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を約１１０℃で約１８時間攪拌した。水（４０ｍＬ）を添加、混合物を濾過した。濾過ケーキを水（２×１５ｍＬ）で洗浄した。固体を収集して、表題化合物（５００ｍｇ、７９％）を得た。LC/MS m/z ($M+H$)⁺ = 581.3.

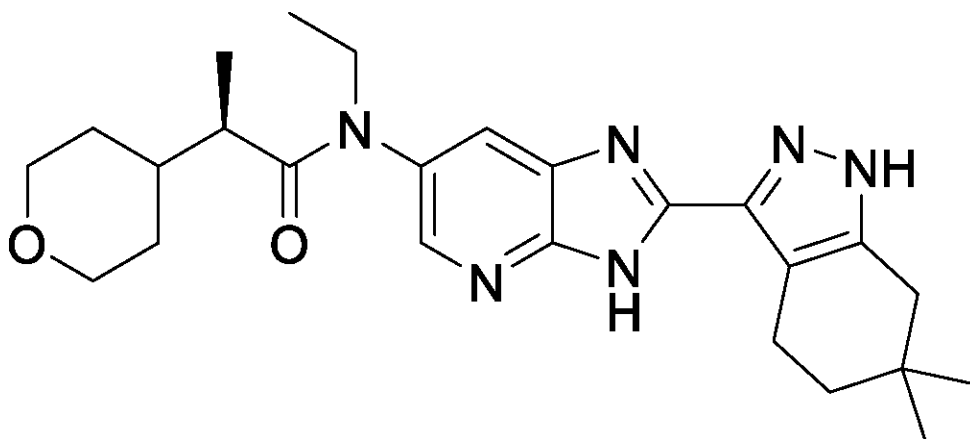
20

【０６０３】

ステップ２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（６，６－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－６－イル）－Ｎ－エチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロペンアミド

【０６０４】

【化１５３】



40

【０６０５】

TFA（５ｍＬ）中の実施例１９ステップ１（５００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の溶液をトリエチルシラン（０．２８ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を約３０℃で約１時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃水溶液で約pH8まで処理し、EtOAc（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：Boston Prim

50

e C18 150×30mm、5 μm；移動相A：水（0.2%のギ酸）；移動相B：MeCN；勾配：40～60%のB；流速＝25ml／分）によって精製して、表題化合物（125mg、32%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 14.96 - 14.58 (m, 1H), 8.35 - 8.11 (m, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 1H), 4.04 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.27 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.74 (t, 3H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.11 - 1.04 (m, 3H), 1.03 - 0.97 (m, 1H).

【0606】

次の実施例を実施例18と同様に調製し、その際、観察されたLC-MS m/zは、以下の表中で[M+H]⁺として示される。

【0607】

10

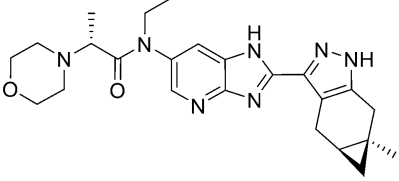
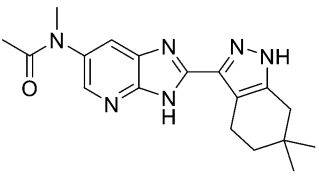
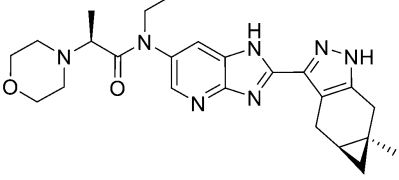
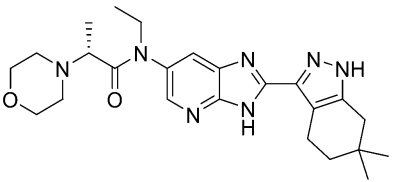
20

30

40

50

【表 3 - 1】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
19	 (R)-N-エチル-N-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2<i>H</i>-ピラン-4-イル)プロペンアミド	449.3
20	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-N-メチルアセトアミド	339.2
21	 (<i>S</i>)-N-エチル-N-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド	450.1
22	 (<i>R</i>)-N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-N-エチル-2-モルホリノプロパンアミド	452.3

【0608】

10

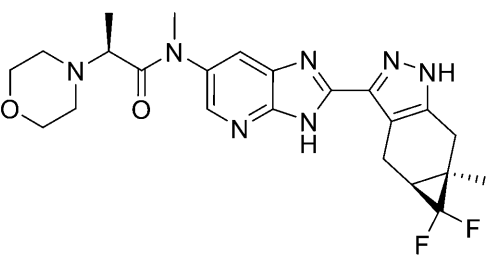
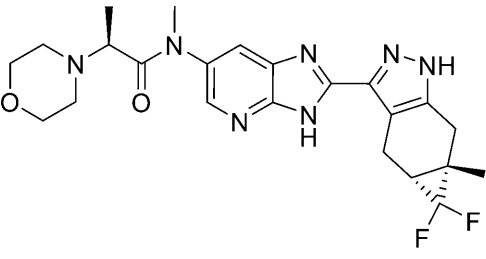
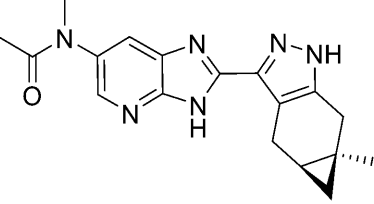
20

30

40

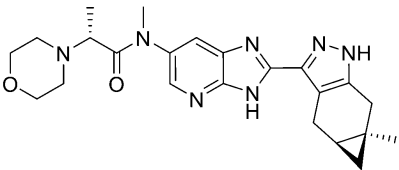
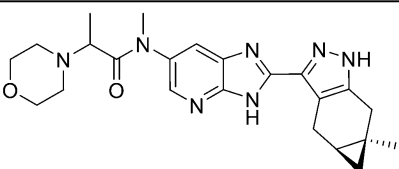
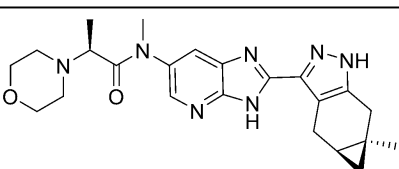
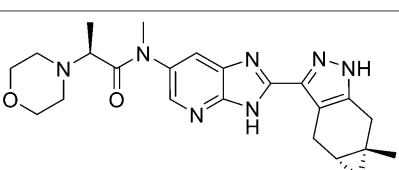
50

【表 3 - 2】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
23	 (S)-N-(2-((4aS,5aR)-5,5-ジフルオロ-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-モルホリノプロパンアミド	472.4
24	 (S)-N-(2-((4aR,5aS)-5,5-ジフルオロ-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-モルホリノプロパンアミド	472.4
25	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アセトアミド	337.2

【0609】

【表 3 - 3】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
26	 (R)-<i>N</i>-メチル-<i>N</i>-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド	463.4
27	 <i>N</i>-メチル-<i>N</i>-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド	436.2
28	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-メチル-<i>N</i>-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド	436.4
29	 (2<i>S</i>)-<i>N</i>-メチル-<i>N</i>-(2-(5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド	436.4

【 0 6 1 0 】

10

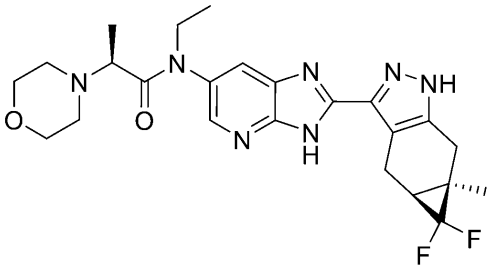
20

30

40

50

【表 3 - 4】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
30	 (S)-N-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5,5-ジフルオロ-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-<i>N</i>-エチル-2-モルホリノプロパンアミド	486.3

10

【0611】

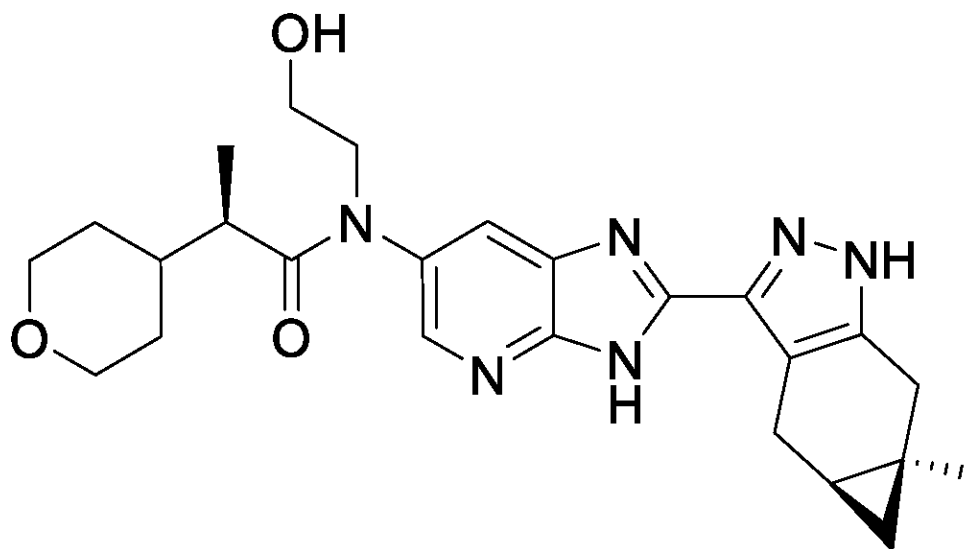
(実施例31)

20

(*R*)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)プロパンアミド

【0612】

【化154】



30

40

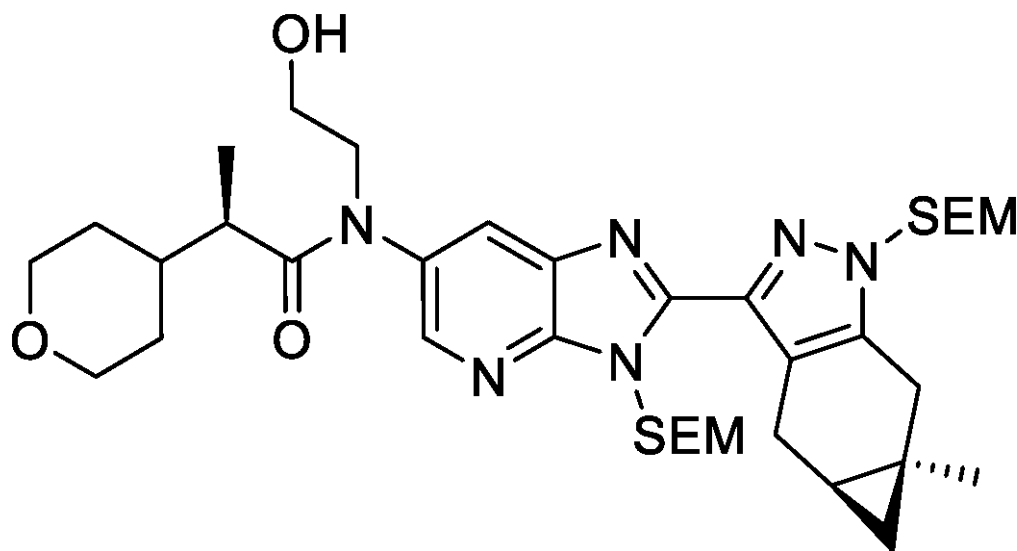
【0613】

ステップ1: (*R*)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)プロパンアミド

【0614】

50

【化 1 5 5】



10

【0 6 1 5】

THF (7 mL) 中の調製物 40 (200 mg、0.34 mmol) の溶液を $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.18 mL、1.03 mmol)、調製物 21 (162 mg、1.03 mmol) および CMP1 (262 mg、1.03 mmol) で処理した。反応混合物を約 60 °C で約 16 時間攪拌した。水 (15 mL) を反応混合物に添加した。混合物を EtOAc (15 mL $\times$ 2) に抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た (120 mg、48%)。LC/MS m/z ($M+H$)⁺ = 725.3.

20

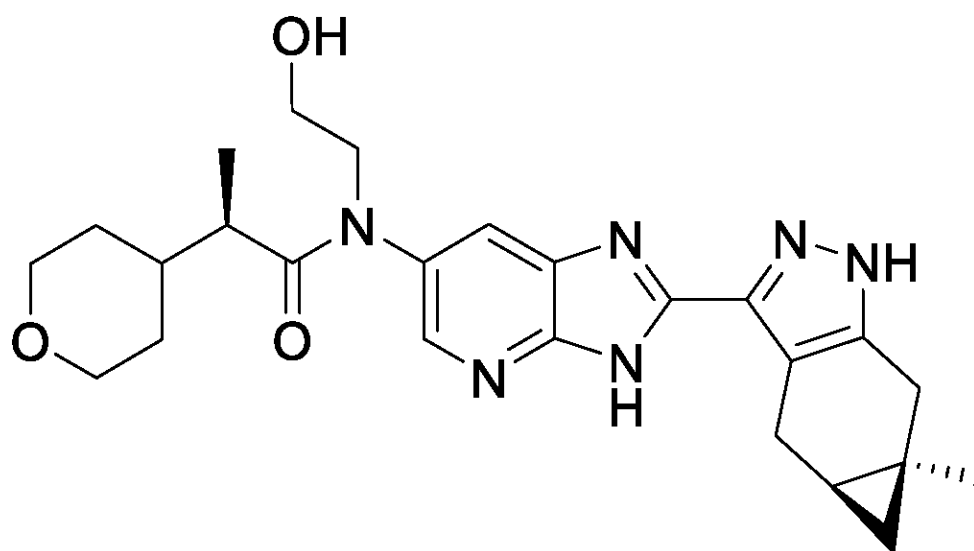
【0 6 1 6】

ステップ 2: (R)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロペンアミド

30

【0 6 1 7】

【化 1 5 6】



40

【0 6 1 8】

DCM (5 mL) 中の実施例 31 ステップ 1 (100 mg、0.14 mmol) の溶液

50

を約 0℃で、TFA (1 mL) で処理し、混合物を室温で約 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濃縮した。残渣をメタノール (5 mL) に入れ、濃 NH₄OH (1.5 mL) で処理し、混合物を室温で約 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Boston Prime C18 150×30 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% v/v の濃 NH₄OH); 移動相 B: MeCN; 30~53% の B 勾配、10 分; 流速 25 mL/分) によって精製して、表題化合物 (10 mg、15%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.31 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 4.61

(s, 1H), 4.05 - 3.79 (m, 4H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.77 (d, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.27 - 1.11 (m, 2H), 1.07 (d, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 1H), 0.48 - 0.38 (m, 1H), 0.24 (t, 1H). LC/MS m/z (M+H)⁺ = 465.3.

10

【0619】

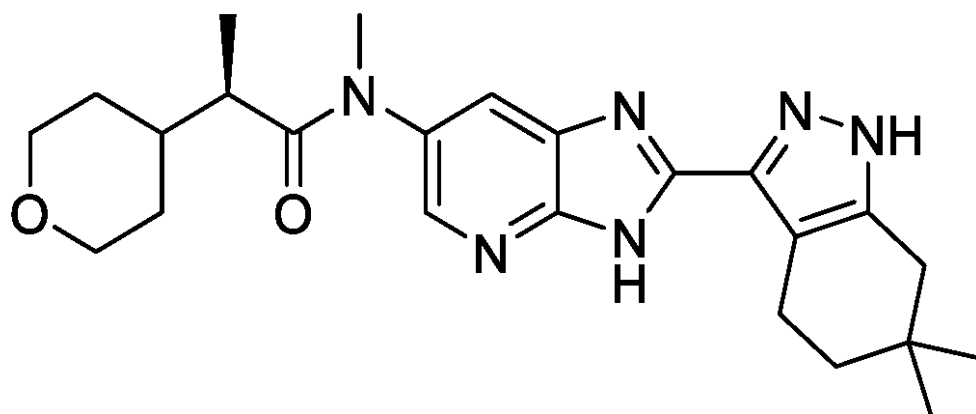
(実施例 32)

(R)-N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロペンアミド

【0620】

【化157】

20



30

【0621】

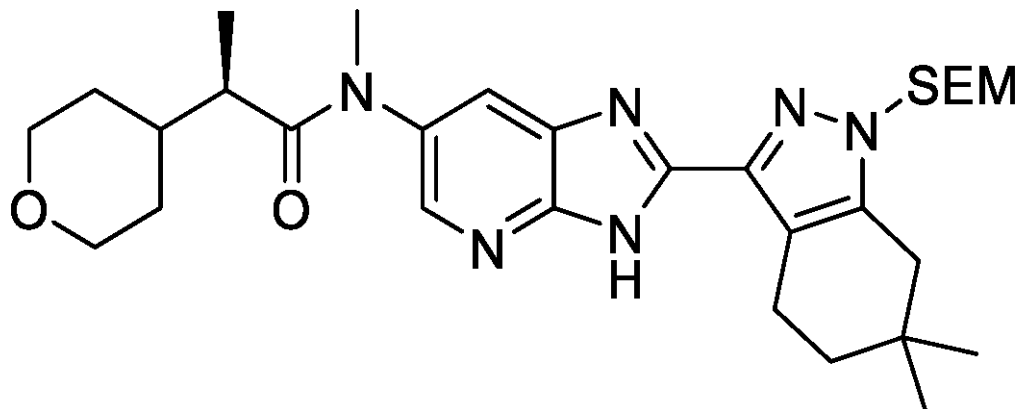
ステップ1: (R)-N-(2-(6,6-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロペンアミド

【0622】

40

50

【化 1 5 8】



10

【 0 6 2 3 】

THF (10 mL) 中の調製物 35 (200 mg、0.47 mmol) の溶液を約 30 °C で、調製物 21 (0.0742 g、0.469 mmol)、CMP I (180 mg、0.70 mmol) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.25 mL、1.41 mmol) で処理した。反応混合物を約 60 °C で約 18 時間攪拌した。水を添加し、混合物を EtOAc (3 ×) に抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た (100 mg、38%)。LC/MS m/z ($M+H$)⁺ = 567.2.

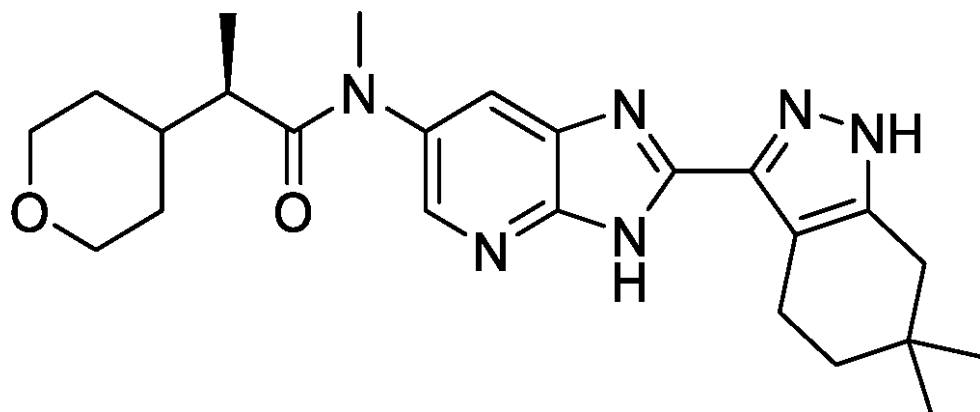
20

【 0 6 2 4 】

ステップ2：(R)-N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロペンアミド

【 0 6 2 5 】

【化 1 5 9】



30

【 0 6 2 6 】

TFA (10 mL) 中の実施例 32 ステップ 1 (100 mg、0.18 mmol) の溶液を約 30℃で、トリエチルシラン (84 μL、0.53 mmol) で処理し、混合物を約 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理し、混合物を EtOAc (2×) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。生じた残渣を分取 HPLC (カラム: Boston Prime C18 150×30 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.225% のギ酸); 移動相 B: MeCN; 勾配: 7~50% の B); 流速: 25 mL/分) によって精製して、表題化合物 (34 mg、44%) を得た。LC/MS m/z (M+H)⁺ = 437.3.

50

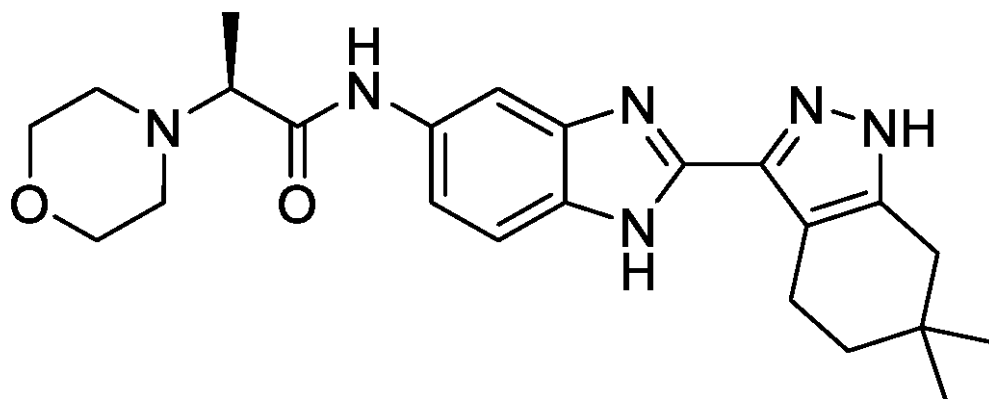
【0627】

(実施例33)

(S)-N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-モルホリノプロパンアミド

【0628】

【化160】



10

【0629】

ピリジン (4 mL) 中の調製物 49 (100 mg、0.36 mmol) の溶液を調製物 20 (113 mg、0.71 mmol) および EDCI (272 mg、1.42 mmol) で処理した。反応混合物を室温で約 18 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をメタノールおよび THF の混合物に溶解し、炭酸カリウム (490 mg、3.55 mmol) で処理し、混合物を室温で約 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水に入れ、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (66 mg、44%) を得た。HPLC 方法：カラム：Waters Atlantis C18 4.6×100 mm、5 μm；移動相 A：水中に 0.05% の TFA (v/v)；移動相 B：MeCN 中に 0.05% の TFA (v/v)。勾配：4 分かけて 5% の B～95% の B、1 分間は 95% の B で保持。流速 = 2 mL/分。保持時間 = 1.7 分；LC/MS m/z (M+H)⁺ = 424.5.

20

30

【0630】

(実施例34)

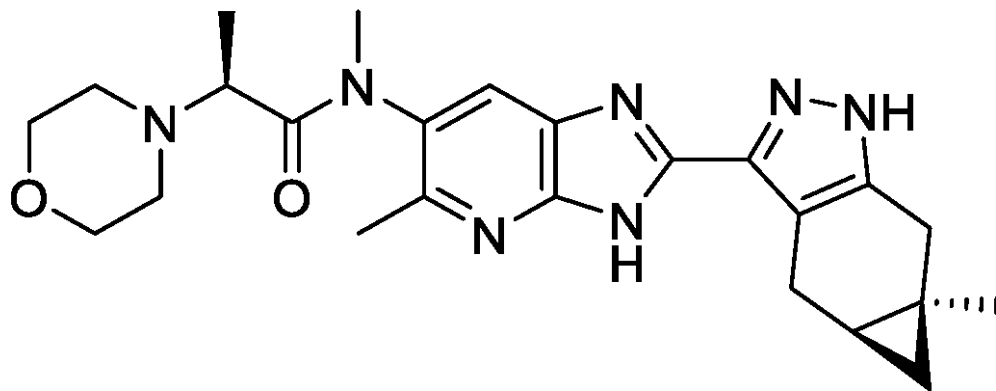
(S)-N-メチル-N-(5-メチル-2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノプロパンアミド

【0631】

40

50

【化 1 6 1】



10

【0 6 3 2】

ピリジン（1 mL）中の調製物 46（23 mg、75 μmol ）および調製物 20（27 mg、164 μmol ）の溶液を EDCI（32 mg、164 μmol ）で処理した。反応混合物を室温で約 80 時間攪拌した。反応混合物をピリジン（1 mL）中の調製物 20（27 mg、164 μmol ）および EDCI（32 mg、164 μmol ）で処理した。反応混合物を約 60 °C で約 18 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理し、EtOAc（2×）で洗浄した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。残渣を DCM／ヘプタンの混合物に懸濁させ、濃縮した。残渣をメタノールに懸濁させ、炭酸カリウムと共に室温で約 45 分間攪拌した。スラリーを水で処理し、メタノールを減圧下で蒸発させた。混合物を EtOAc（2×）で洗浄した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC（Waters Atlantis C18 4.6 × 100 mm、5 μm ；移動相 A：水中に 0.05 % の TFA（v/v）；移動相 B：MeCN 中に 0.05 % の TFA（v/v）。勾配：直線的に 4 分で 95.0 % の水／5.0 % の MeCN から 5.0 % の水／95.0 % の MeCN、5 分まで 5.0 % の水／95.0 % の MeCN で保持；流速：2 mL／分）によって精製して、表題化合物（2.4 mg、7 %）を得た。保持時間：1.74 分；LC-MS m/z ($M+H$)⁺ = 450.6.

20

30

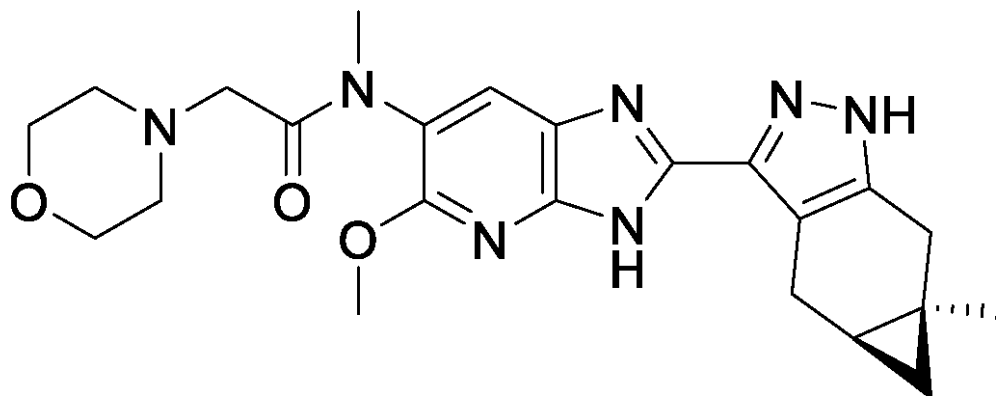
【0 6 3 3】

（実施例 35）

N-（5-メトキシ-2-（（4aS, 5aR）-5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル）-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル）-N-メチル-2-モルホリノアセトアミド

【0 6 3 4】

【化 1 6 2】



40

【0 6 3 5】

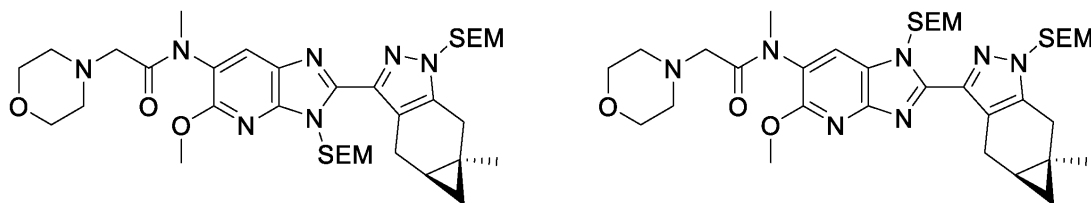
50

ステップ1：N-（5-メトキシ-2-（（4a S，5 a R）-5 a-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1，4，4 a，5，5 a，6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル）-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-3 H-イミダゾ[4，5-b]ピリジン-6-イル）-N-メチル-2-モルホリノアセトアミドおよびN-（5-メトキシ-2-（（4a S，5 a R）-5 a-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1，4，4 a，5，5 a，6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1 H-イミダゾ[4，5-b]ピリジン-6-イル）-N-メチル-2-モルホリノアセトアミド

【0636】

10

【化163】



【0637】

2-モルホリノ酢酸（31 mg、0.21 mmol）、BTFFH（68 mg、0.21 mmol）および iPr_2NEt （68 μL 、0.38 mmol）の溶液をDMF（0.2 mL）に溶解し、溶液を室温で約25分間攪拌した。調製物42（50 mg、0.085 mmol）をDMF（0.7 mL）中の溶液として添加し、混合物を約100℃で約18時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。混合物を塩化ナトリウムで処理し、EtOAc（2×）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、濾過し、濃縮した。残渣をDCMおよびヘプタンの混合物に懸濁させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカ、EtOAc／ヘプタン＝20～100％）によって精製して、表題化合物を位置異性体の混合物として得た（76 mg）。LC-MS m/z ($M+H$)⁺ = 713.8.

20

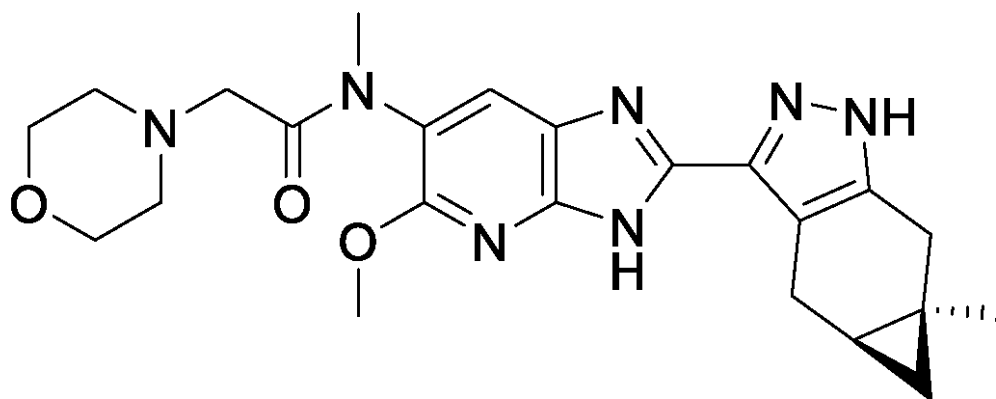
【0638】

30

ステップ2：N-（5-メトキシ-2-（（4a S，5 a R）-5 a-メチル-1，4，4 a，5，5 a，6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル）-3 H-イミダゾ[4，5-b]ピリジン-6-イル）-N-メチル-2-モルホリノアセトアミド

【0639】

【化164】



40

【0640】

TFA（1 mL）中の実施例35ステップ1の化合物（61 mg、0.09 mmol）

50

の溶液をトリエチルシラン（ $70\ \mu\text{L}$ 、 $0.43\ \text{mmol}$ ）で処理し、混合物を室温で約45分間攪拌した。混合物をトルエンで希釈し、窒素流下で蒸発させた。残渣を1：4（ v/v ）の濃 NH_4OH ／エタノールに入れ、室温で約1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、 EtOAc （ $2\times$ ）で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC（Waters Atlantis C18 $4.6\times 100\ \text{mm}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ ；移動相A：水中に 0.05% のTFA（ v/v ）；移動相B： MeCN 中に 0.05% のTFA（ v/v ）。勾配：4分で直線的に 95.0% の水／ 5.0% の MeCN から 5.0% の水／ 95.0% の MeCN へ、5分まで 5.0% の水／ 95.0% の MeCN で保持；流速： $2\ \text{mL}/\text{分}$ ）によって精製して、表題化合物（ $11\ \text{mg}$ 、 28% ）を得た。保持時間： $1.84\ \text{分}$ ；LC-MS m/z （ $M+H$ ） $^+ = 452.6$.

10

【0641】

次の実施例を実施例35と同様に調製し、その際、観察されたLC-MS m/z は、以下の表中で $[M+H]^+$ として示される。

【0642】

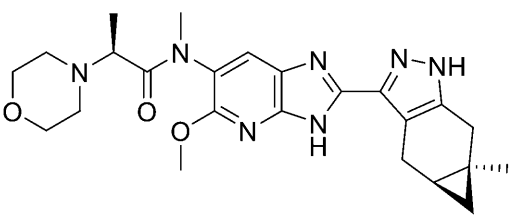
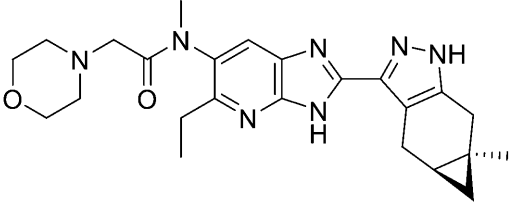
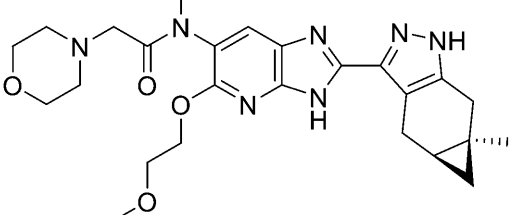
20

30

40

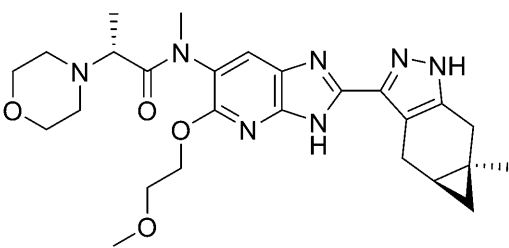
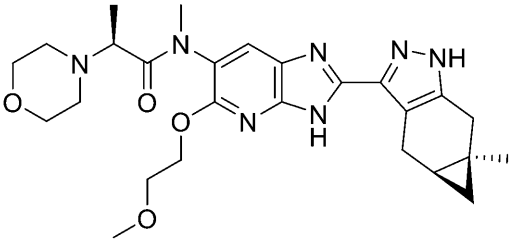
50

【表 4 - 1】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
36	 (S)-N-(5-メトキシ-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-モルホリノプロパンアミド	466.6
37	 N-(5-エチル-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-モルホリノアセトアミド	451.3
38	 N-(5-(2-メトキシエトキシ)-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-モルホリノアセトアミド	496.4

【0643】

【表 4 - 2】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
39	 (R)-N-(5-(2-メトキシエトキシ)-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-<i>N</i>-メチル-2-モルホリノプロパンアミド	510.3
40	 (S)-N-(5-(2-メトキシエトキシ)-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-<i>N</i>-メチル-2-モルホリノプロパンアミド	510.3

【0644】

(実施例 41 および 42)

(2*S*)-2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-*N*-メチル-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-6-イル)プロパンアミドおよび(2*R*)-2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-*N*-メチル-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-6-イル)プロパンアミド

【0645】

10

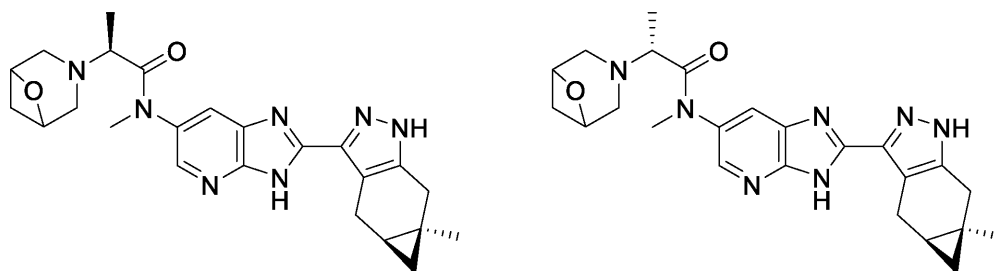
20

30

40

50

【化 1 6 5】



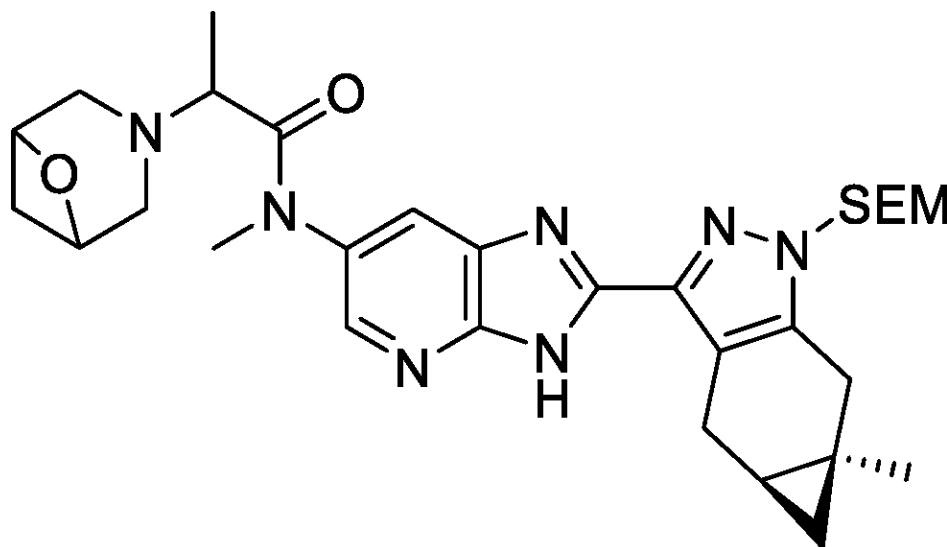
10

【0 6 4 6】

ステップ1：2-（6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）-N-メチル-N-（2-（（4aS, 5aR）-5a-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル）-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル）プロペンアミド

【0 6 4 7】

【化 1 6 6】



20

30

【0 6 4 8】

DMF（1.5 mL）中の調製物 41（200 mg、0.39 mmol）、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタントシル酸塩（316 mg、1.16 mmol）および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ （0.34 mL、1.94 mmol）の混合物を室温で約16時間攪拌した。次いで、反応混合物を約50℃で約16時間攪拌した。次いで、反応混合物を約80℃で約16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、3%のLiCl水溶液で希釈し、EtOAc（2×）で抽出した。有機層を濃縮して、表題化合物を得た。収量：200 mg（89%）。LC-MS m/z ($M+H$)⁺ = 578.2.

40

【0 6 4 9】

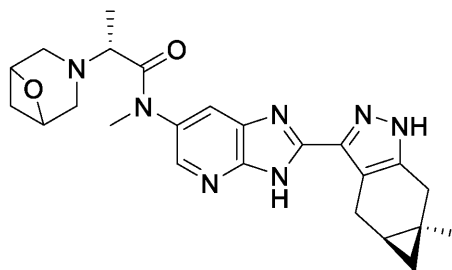
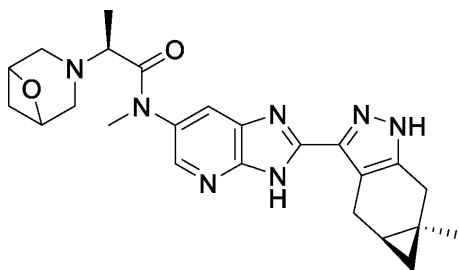
ステップ2：（2S）-2-（6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）-N-メチル-N-（2-（（4aS, 5aR）-5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル）-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル）プロペンアミドおよび（2R）-2-（6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）-N-メチル-N-（2-（（4aS, 5aR）-5a-メチル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル）-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

50

－ 6 － イル）プロパンアミド

【 0 6 5 0 】

【 化 1 6 7 】



10

【 0 6 5 1 】

TFA (3 mL) 中の先行するステップ 1 の表題化合物 (180 mg、0.31 mmol) の溶液を約 15℃ で、トリエチルシラン (0.25 mL、0.31 mmol) で処理し、混合物を約 15℃ で約 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) に入れ、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。EtOAc 抽出物を合わせ、濃縮した。残渣を、20 mg の先行するステップ 1 の表題化合物および同様の割合の他の試薬を使用した同一の反応からのものと合わせた。合わせた物質を分取 HPLC (Welch Xtimate C18 150 mm×25 mm、5 μm；移動相 A：水 (0.05% の濃 NH₄OH)；移動相 B：MeCN；21～41% の B 勾配；11 分、25 mL/分) によって精製して、表題化合物を鏡像異性体 (40 mg) の混合物として得た。混合物をキラル SFC (Daicel Chiralcel OD 250 mm×30 mm、10 μm；移動相：35% のエタノール (0.1% の濃 NH₄OH) および 65% の CO₂；流速 70 mL/分) によって分離して、表題化合物を得た (個々の実施例の絶対立体化学は指定せず)。

20

実施例 41 19 mg (14%)；¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 14.68 - 14.46 (m, 1H), 13.53 (br s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.40 (br d, 1H), 3.69 (br d, 1H), 3.51 (q, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (td, 2H), 3.11 - 2.88 (m, 5H), 2.53 (dd, 1H), 2.29 (d, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 1H), 0.48 (dd, 1H), 0.37 (t, 1H); LC-MS m/z (M+H)⁺ = 448.2.

30

実施例 42：21 mg (15%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 14.64 - 14.43 (m, 1H), 13.64 - 13.42 (m,

1H), 8.35 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.68 (br d, 1H), 3.50 (q, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 3.12 - 2.88 (m, 5H), 2.56 (dd, 1H), 2.29 (d, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 1H), 0.48 (dd, 1H), 0.35 (t, 1H); LC-MS m/z (M+H)⁺ = 448.5.

40

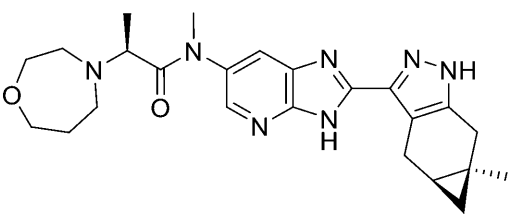
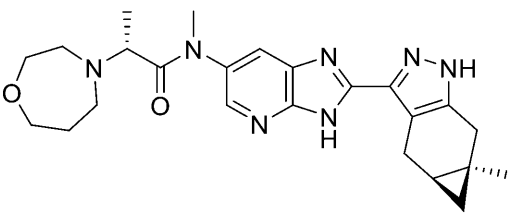
【 0 6 5 2 】

実施例 43 および 44 を実施例 41 および 42 と同様に調製し、その際、観察された LC-MS m/z は、以下の表中で [M+H]⁺ として示される。

【 0 6 5 3 】

50

【表 5】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
43	 (S)-N-メチル-N-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)プロペンアミド	450.3
44	 (R)-N-メチル-N-(2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)プロペンアミド	450.3

10

20

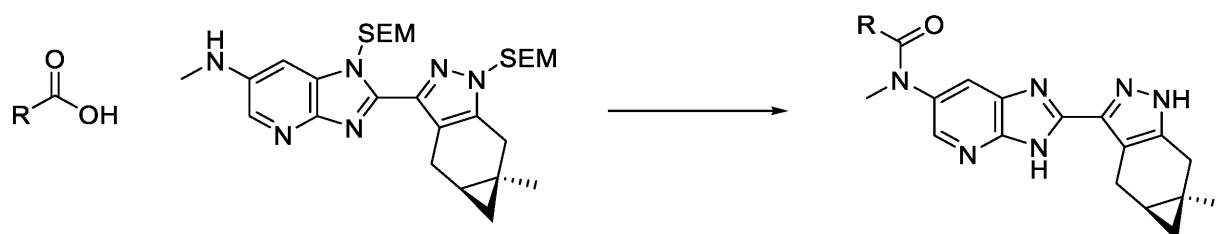
【0654】

実施例45から58を次のプロトコルによって平行して調製した：

30

【0655】

【化168】



40

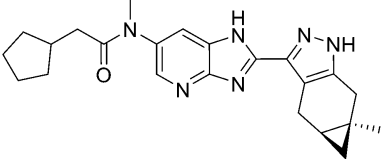
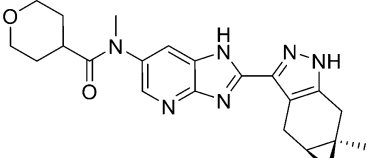
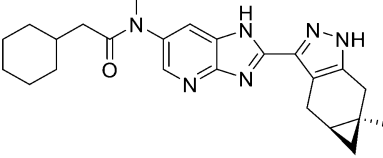
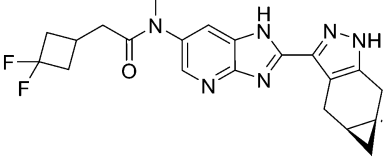
【0656】

それぞれの2ドラムバイアルに、酸性フラグメント（0.15 mmol）および調製物34（ピリジン中に0.2 Mの溶液0.5 mL）を装入し、続いて、EDCI（ピリジン中に0.3 Mの溶液0.5 mL）を添加した。バイアルを約80℃に加熱し、約16時間振盪した。溶媒を減圧下で除去した。各バイアル中の残渣を2：1 v/vのDCM/TF A（2 mL）に懸濁させ、トリエチルシラン（0.2 mL）で処理し、バイアルを約80℃で約16時間振盪した。溶媒を減圧下で除去した。各バイアル中の残渣をメタノール（1.5 mL）に入れ、濃NH₄OHで約pH 8まで酸性化した。混合物を分取HPLCによって精製して、表題化合物を得、その際、観察されたLC-MS m/zは、以下の表中で[M+H]⁺として示される。

50

【 0 6 5 7 】

【 表 6 - 1 】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
45	 2-シクロペンチル-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アセトアミド	405
46	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	407
47	 2-シクロヘキシル-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アセトアミド	419
48	 2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アセトアミド	413

【 0 6 5 8 】

10

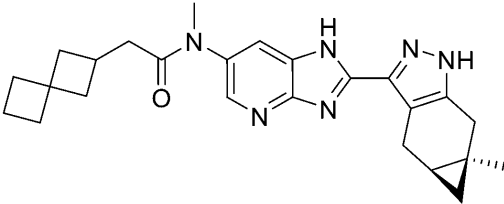
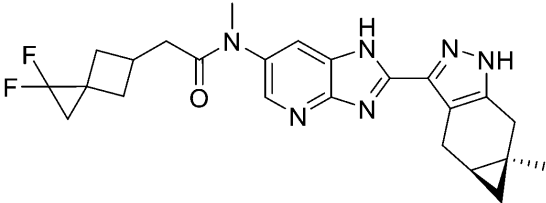
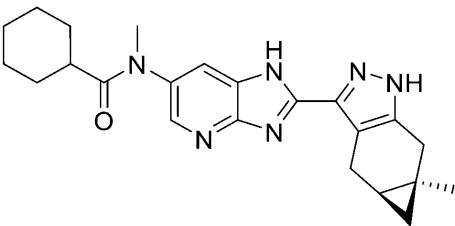
20

30

40

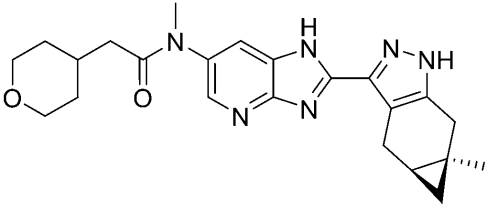
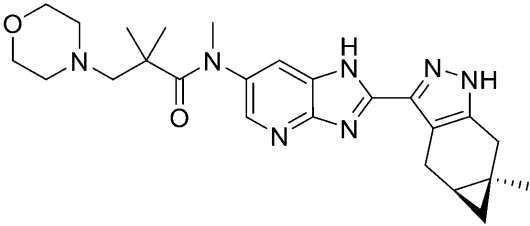
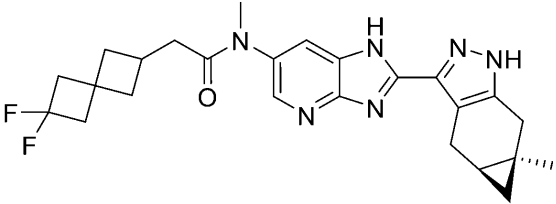
50

【表 6 - 2】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
49	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)アセトアミド	417
50	 2-(1,1-ジフルオロスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アセトアミド	439
51	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)シクロヘキサンカルボキサミド	405

【0659】

【表 6 - 3】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
52	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド	421
53	 N,2,2-トリメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-モルホリノプロパンアミド	464
54	 2-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アセトアミド	453

【0660】

10

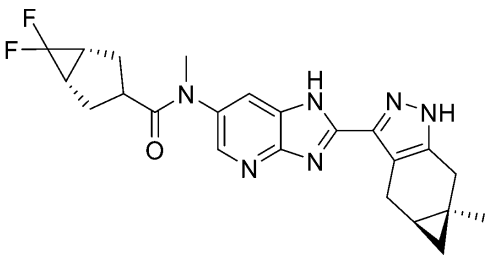
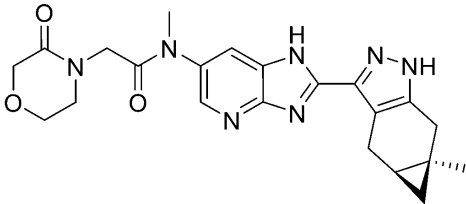
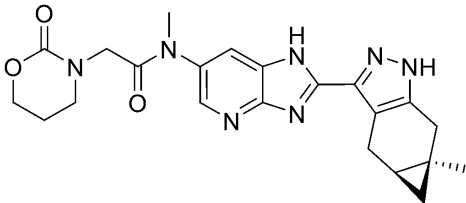
20

30

40

50

【表 6 - 4】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
55	 (1R,5S)-6,6-ジフルオロ-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	439
56	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(3-オキソモルホリノ)アセトアミド	436
57	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)アセトアミド	436

【 0 6 6 1 】

10

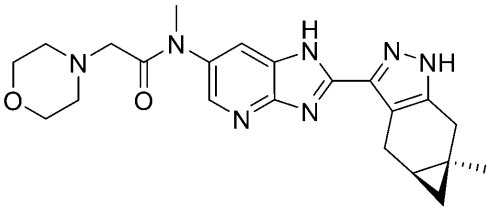
20

30

40

50

【表 6 - 5】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
58	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-モルホリノアセトアミド	422

10

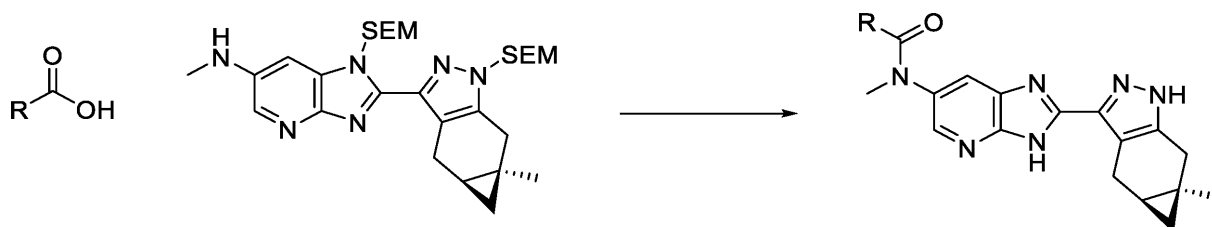
【0662】

実施例 59 から 70 を次のプロトコルによって平行して調製した：

【0663】

20

【化 169】



【0664】

30

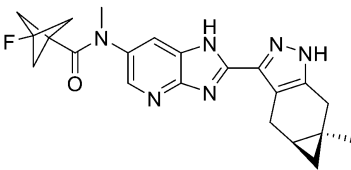
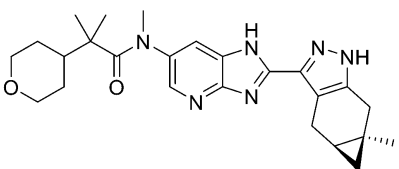
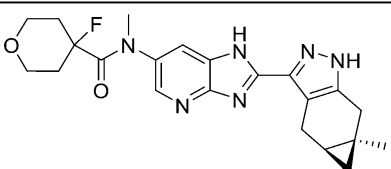
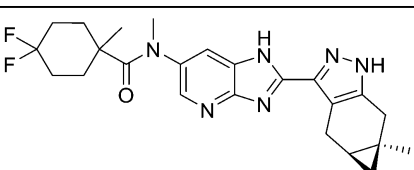
それぞれの 2 ドラムバイアルに、酸性フラグメント (0.15 mmol) および調製物 34 (THF 中に 0.5 M の溶液 0.2 mL) を装入し、続いて、ピリジン (10 μL) および T3P (EtOAc 中に 50% w/w の溶液 0.2 mL) を添加した。バイアルを約 50 °C に加熱し、約 16 時間振盪した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 mL) で処理し、EtOAc (3 × 2 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を収集し、個々のバイアルに濃縮した。各バイアル中の残渣を 2 : 1 の DCM / TFA (2 mL) 中に懸濁させ、トリエチルシラン (0.2 mL) で処理し、バイアルを約 80 °C で約 16 時間振盪した。溶媒を減圧下で除去した。各バイアル中の残渣をメタノール (1.5 mL) に入れ、濃 NH₄OH で約 pH 8 まで塩基性にした。混合物を分取 HPLC によって精製して、表題化合物を得、その際、観察された LC-MS m/z は、以下の表中で [M + H]⁺ として示される。

40

【0665】

50

【表 7 - 1】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
59	 (3-フルオロ-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド	407
60	 N,2-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロペンアミド	449
61	 4-フルオロ-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	425
62	 4,4-ジフルオロ-N,1-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド	455

【 0 6 6 6 】

10

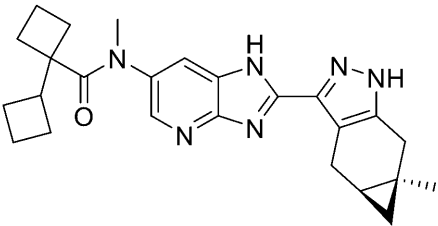
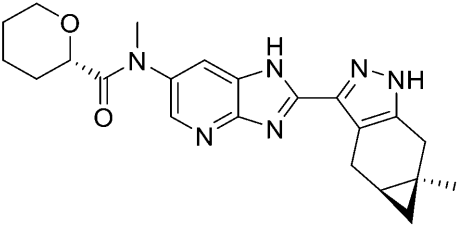
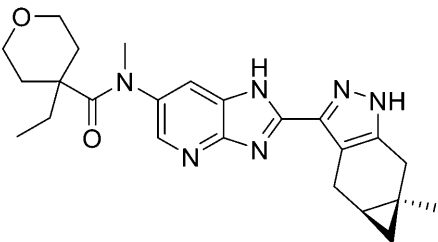
20

30

40

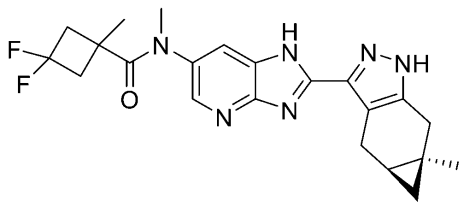
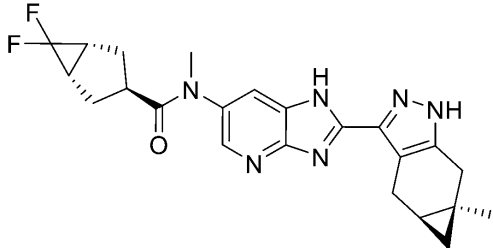
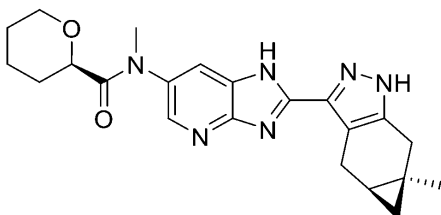
50

【表 7 - 2】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
63	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-[1,1'-ビ(シクロブタン)]-1-カルボキサミド	431
64	 (S)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド	407
65	 4-エチル-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	435

【 0 6 6 7 】

【表 7 - 3】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
66	 3,3-ジフルオロ-N,1-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	427
67	 (1R,3s,5S)-6,6-ジフルオロ-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	439
68	 (R)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド	407

【 0 6 6 8 】

10

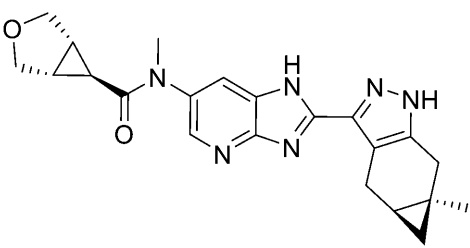
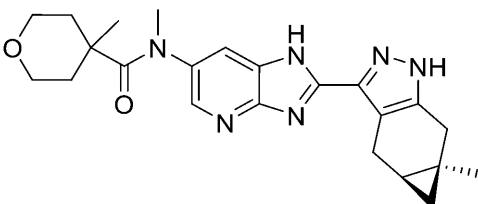
20

30

40

50

【表 7 - 4】

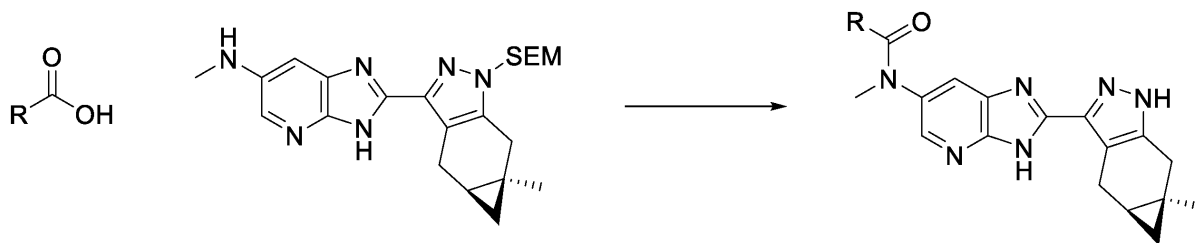
実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
69	 (1R,5S,6r)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-オキサスピロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド	405
70	 N,4-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	421

【0669】

実施例 71 から 80 を次のプロトコルによって平行して調製した：

【0670】

【化170】



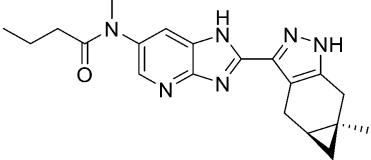
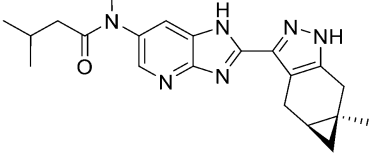
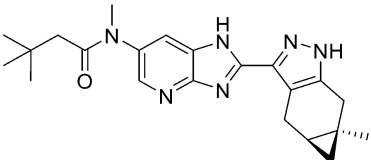
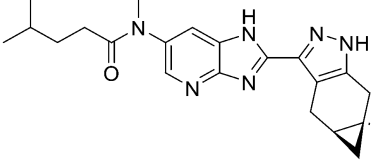
【0671】

それぞれの2ドラムバイアルに、酸性フラグメント（0.10 mmol）および調製物 28（0.15 mmol）を装入し、続いて、ピリジン（1 mL）および EDCI（0.12 mmol）を添加した。バイアルを約 30℃ に加熱し、約 16 時間振盪した。溶媒を減圧下で除去した。各バイアル中の残渣を水（1 mL）で処理し、EtOAc（3×）で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、バイアルに濃縮した。各バイアル中の残渣を 5：1 の DCM／TFA（1 mL）に懸濁させ、バイアルを約 30℃ で約 16 時間振盪した。溶媒を減圧下で除去した。各バイアル中の残渣を 2：1 のメタノール／濃 NH₄OH（1 mL）に入れ、バイアルを約 30℃ で約 16 時間振

過した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取 H P L C によって精製して、表題化合物を得、その際、観察された L C - M S m/z は、以下の表中で $[M+H]^+$ として示される。

【 0 6 7 2 】

【 表 8 - 1 】

実施例	構造および名称	$[M+H]^+$
71	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ブチルアミド	365
72	 N,3-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ブタンアミド	379
73	 N,3,3-トリメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ブタンアミド	393
74	 N,4-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ペンタンアミド	393

【 0 6 7 3 】

10

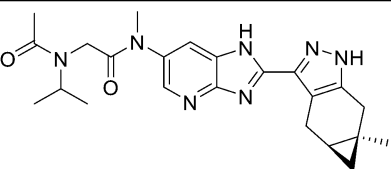
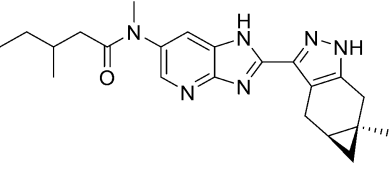
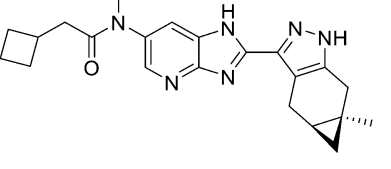
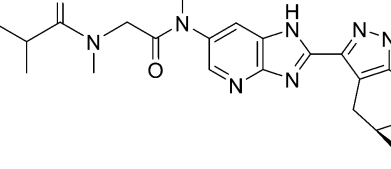
20

30

40

50

【表 8 - 2】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
75	 2-(N-イソプロピルアセトアミド)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アセトアミド	436
76	 N,3-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ペンタンアミド	393
77	 2-シクロブチル-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アセトアミド	391
78	 N-メチル-N-(2-(メチル(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アミノ)-2-オキソエチル)イソブチルアミド	436

【 0 6 7 4 】

10

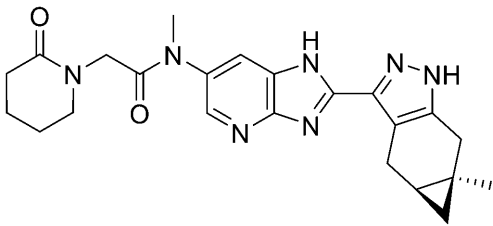
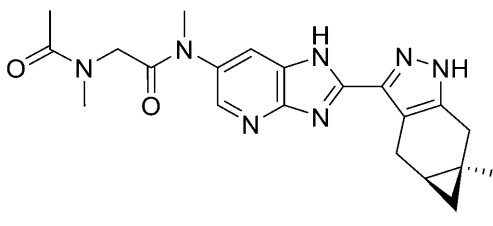
20

30

40

50

【表 8 - 3】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
79	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-オキソピペリジン-1-イル)アセトアミド	434
80	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(N-メチルアセトアミド)アセトアミド	408

10

20

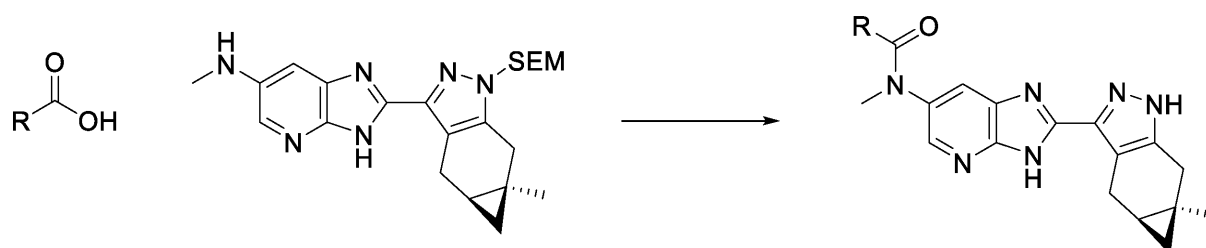
【0675】

実施例 81 から 89 を次のプロトコルによって平行して調製した：

30

【0676】

【化171】



40

【0677】

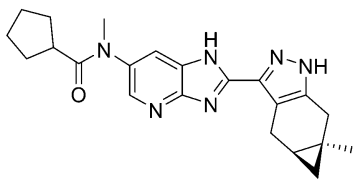
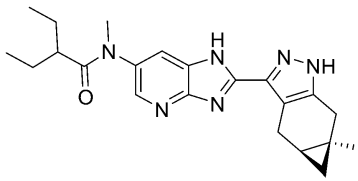
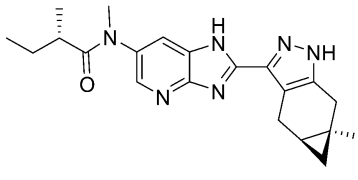
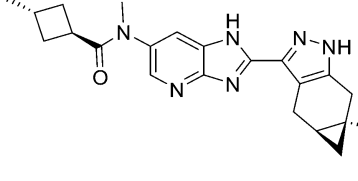
それぞれの2ドラムバイアルに、酸性フラグメント（0.10 mmol）および調製物 28（0.15 mmol）を装入し、続いて、ピリジン（300 μL）、THF（12 μL）および T₃P（EtOAc 中に 50% w/w の溶液 0.2 mL）を添加した。バイアルを約 80 °C に加熱し、約 16 時間振盪した。溶媒を減圧下で除去した。各バイアル中の残渣を水（1 mL）で処理し、EtOAc（3 ×）で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、バイアルに濃縮した。各バイアル中の残渣を 5 : 1 の DCM / TFA（1 mL）に懸濁させ、バイアルを約 30 °C で約 16 時間振盪した。溶媒を減圧下で除去した。各バイアル中の残渣を 2 : 1 のメタノール / 濃 NH₄OH（1 mL）に入れ、バイアルを約 30 °C で約 16 時間振盪した。溶媒を減圧下で除去した。

50

粗生成物を分取 H P L C によって精製して、表題化合物を得、その際、観察された L C - M S m / z は、以下の表中で [M + H] ⁺ として示される。

【 0 6 7 8 】

【 表 9 - 1 】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
81	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)シクロペンタンカルボキサミド	391
82	 2-エチル-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ブタンアミド	393
83	 (S)-N,2-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ブタンアミド	379
84	 (1r,3S)-N,3-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	391

【 0 6 7 9 】

10

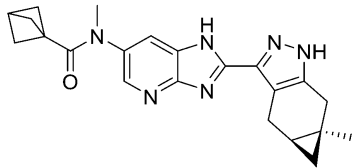
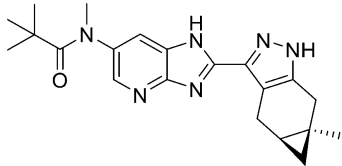
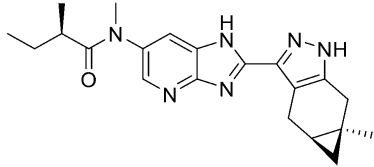
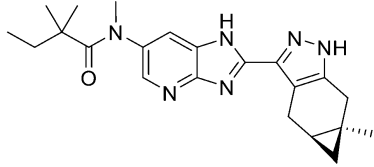
20

30

40

50

【表 9 - 2】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
85	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[インダゾール-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド	389
86	 N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[インダゾール-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピバルアミド	379
87	 (R)-N,2-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[インダゾール-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ブタンアミド	379
88	 N,2,2-トリメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[インダゾール-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ブタンアミド	393

【0680】

10

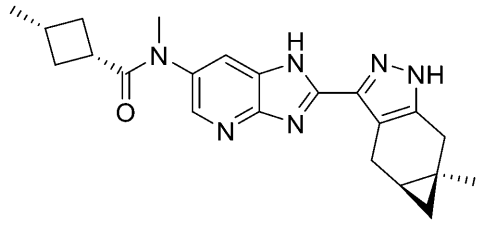
20

30

40

50

【表 9 - 3】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
89	 (1s,3R)-N,3-ジメチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[7]インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	391

10

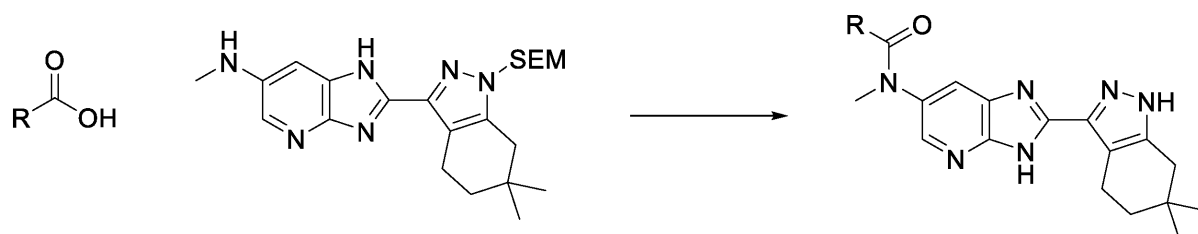
【0681】

実施例 90 から 114 を次のプロトコルによって平行して調製した：

【0682】

20

【化172】



【0683】

30

溶液 A：DCM（42 mL）中の調製物 35（2.10 g）およびメチルイミダゾール（850 mg）。

溶液 B：DCM（42 mL）中の TCFH（2.1 g）。

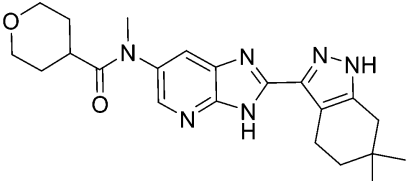
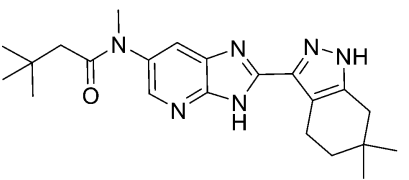
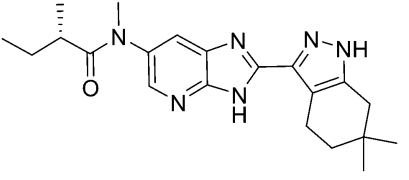
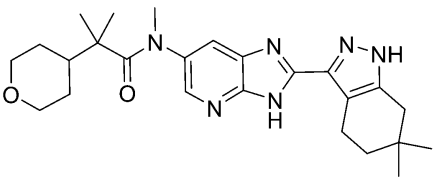
酸性フラグメント（0.15 mmol）を装入された 2 ドラムバイアルに、溶液 A（1 mL）および溶液 B（1 mL）を添加し、混合物を室温で約 16 時間振盪した。水（2 mL）および DCM（2 mL）を添加し、DCM 層を濃縮した。残渣を 1，2-ジクロロエタン（1 mL）に入れ、TFA（1 mL）で処理し、約 50 °C で約 16 時間振盪した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、表題化合物を得、その際、観察された LC-MS m/z は、以下の表中で $[M+H]^+$ として示される。

【0684】

40

50

【表 10-1】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
90	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	409.5
91	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N,3,3-トリメチルブタンアミド	395.5
92	 (S)-N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N,2-ジメチルブタンアミド	381.5
93	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N,2-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド	451.5

【0685】

10

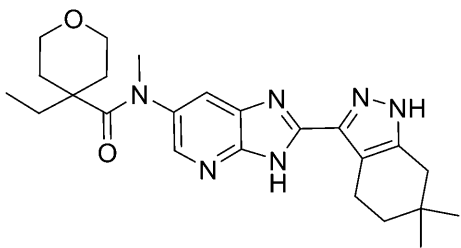
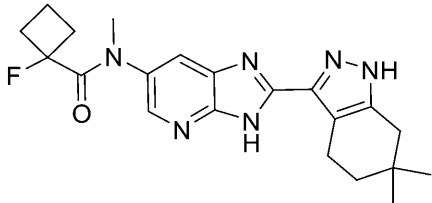
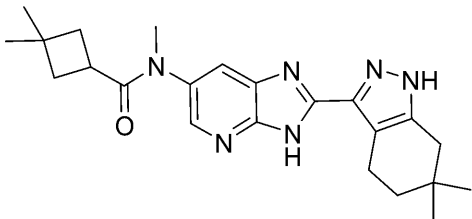
20

30

40

50

【表 10 - 2】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
94	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-4-エチル-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	437.5
95	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-1-フルオロ-N-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	397.4
96	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N,3,3-トリメチルシクロブタン-1-カルボキサミド	407.5

【0686】

10

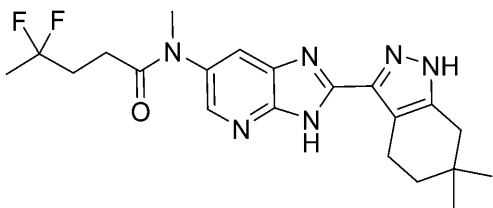
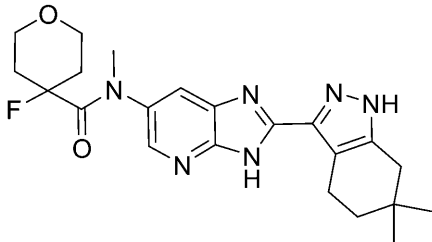
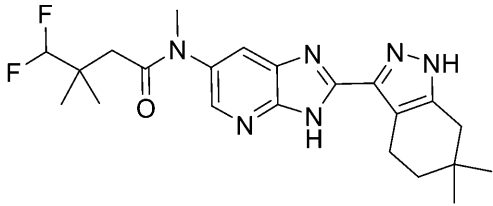
20

30

40

50

【表 10-3】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
97	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-4,4-ジフルオロ-N-メチルペンタンアミド	417.4
98	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-4-フルオロ-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	427.5
99	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-4,4-ジフルオロ-N,3,3-トリメチルブタンアミド	431.5

【0687】

10

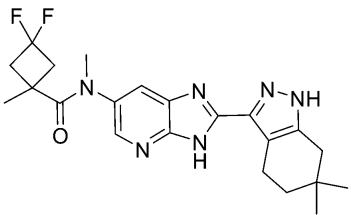
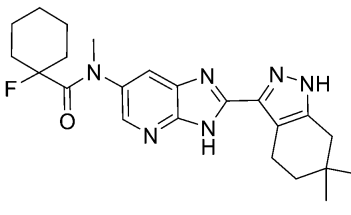
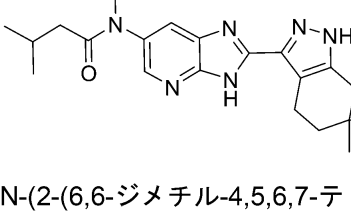
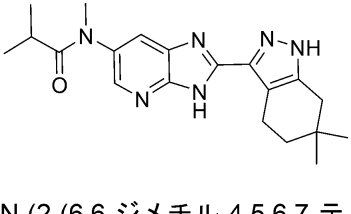
20

30

40

50

【表 10 - 4】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
100	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3,3-ジフルオロ-N,1-ジメチルシクロブタン-1-カルボキサミド	429.4
101	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-1-フルオロ-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド	425.5
102	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N,3-ジメチルブタンアミド	381.6
103	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルイソブチルアミド	367.6

【0688】

10

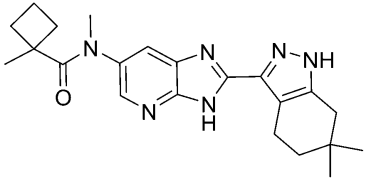
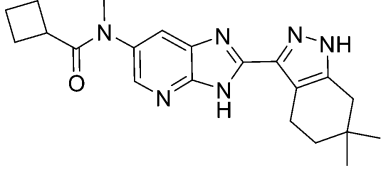
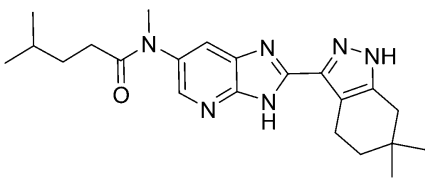
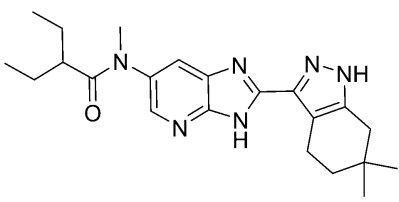
20

30

40

50

【表 10 - 5】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
104	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N,1-ジメチルシクロブタン-1-カルボキサミド	393.6
105	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド	379.6
106	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N,4-ジメチルペンタンアミド	395.6
107	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-エチル-N-メチルブタンアミド	395.5

【0689】

10

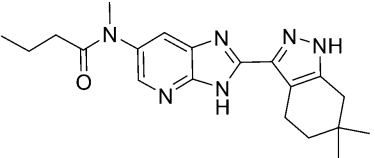
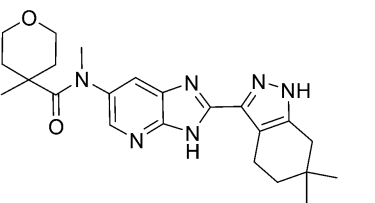
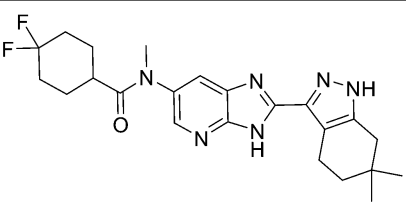
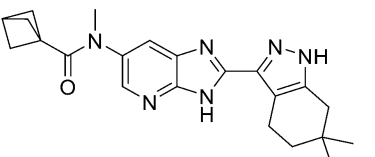
20

30

40

50

【表 10 - 6】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
108	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルブチルアミド	367.5
109	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N,4-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	423.5
110	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-4,4-ジフルオロ-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド	443.5
111	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド	391.4

【0690】

10

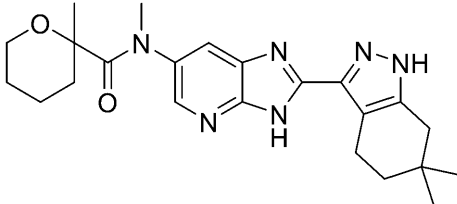
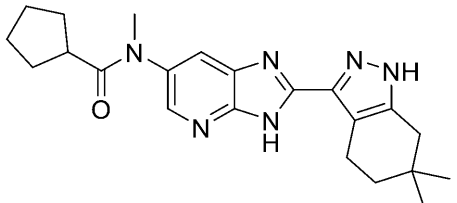
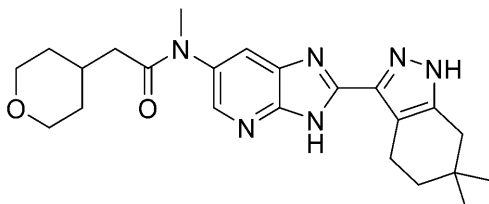
20

30

40

50

【表 10-7】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
112	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド	423.5
113	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルシクロペンタンカルボキサミド	393.6
114	 N-(2-(6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド	423.6

【0691】

実施例 115 から 120 を次のプロトコルによって平行して調製した：

【0692】

10

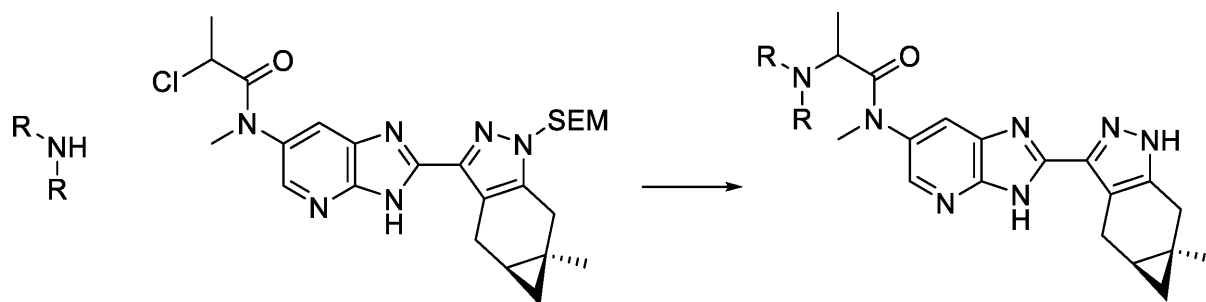
20

30

40

50

【化 1 7 3】



10

【0 6 9 3】

アミンフラグメント (0.3 mmol) を装入された 2 ドラムバイアルに、DMAC (1 mL) 中の溶液としての調製物 41 (103 mg、0.2 mmol) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 mL、0.56 mmol) を添加した。混合物を約 100 °C で約 48 時間振盪した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を TFA (1 mL) に入れ、トリエチルシラン (0.1 mL) で処理した。反応混合物を約 50 °C で約 16 時間振盪した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、表題化合物を得、その際、観察された LC-MS m/z は、以下の表中で $[M+H]^+$ として示される。

【0 6 9 4】

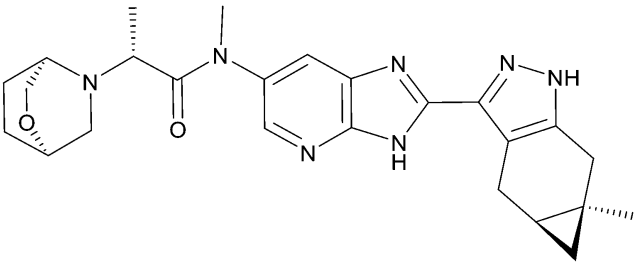
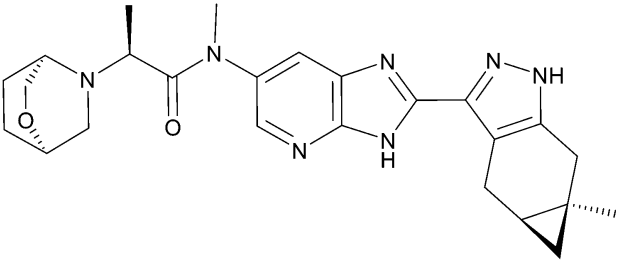
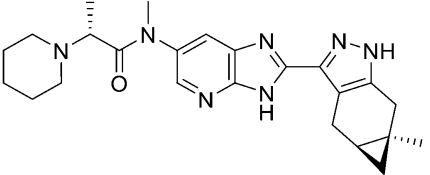
20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
115	 (R)-2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロペンアミド	462.5
116	 (S)-2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパンアミド	462.5
117	 (R)-N-メチル-N-(2-((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド	434.5

【0695】

10

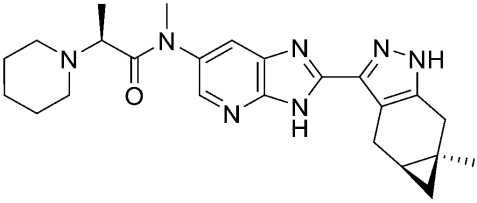
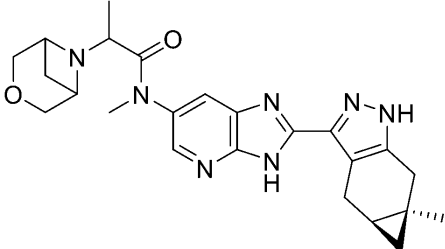
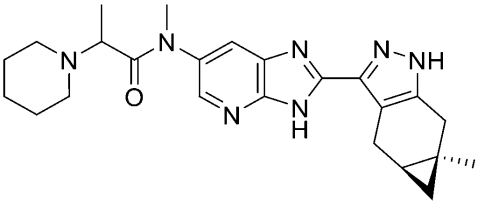
20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

実施例	構造および名称	[M+H] ⁺
118	 (S)-N-メチル-N-(2-(((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド	434.5
119	 2-(3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-N-メチル-N-(2-(((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパンアミド	448.6
120	 N-メチル-N-(2-(((4aS,5aR)-5a-メチル-1,4,4a,5,5a,6-ヘキサヒドロシクロプロパ[f]インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド	434.5

【0696】

生物学的アッセイ

In Vitro 研究

IL-2 誘導性 T 細胞キナーゼ (ITK) 活性、IC₅₀ (μM)

ITK 活性は、試験化合物の効果を ITK 酵素アッセイにおいて測定することによって決定した。

【0697】

1. 0M の HEPES 緩衝液 pH 7.5 の溶液は以下のように調製した：238.3 g の HEPES 遊離酸 (Sigma) および 800 mL の水を合わせ、完全に溶解するまで

混合物を攪拌した。5 NのNaOHを用いた滴定を介してpHを7.5まで調節し、体積を1000 mLまで調節した。溶液を濾過し、滅菌した。

【0698】

ITKアッセイ緩衝液は以下のように調製した：50 mLのHPLCグレードの水を、2 mLの1.0 MのHEPES緩衝液、500 μ Lの2%のゼラチン（Sigma）、1.0 mLのMgCl₂水溶液（1.0 M）、および1.0 mLのグルタチオン水溶液（0.5 M）で処理し、溶液を混合した。溶液をメスシリンダー内で水の添加によって99 mLにし、0.2 μ mのフィルターを通して滅菌した。0.1 mLのBrij-35（商標）Surfact-Amps（商標）洗剤溶液（10% w/v水溶液、ThermoFisher）および1.0 mLのATP（Teknova, 100 mM）を加え、溶液を混合した。

10

【0699】

1.33 $\times$ ITK酵素溶液の調製は以下のとおりであった：49.99 mLのITKアッセイ緩衝液を、4.1 μ LのITK酵素（ITK FL（N-フラグおよびC-Hisタグ、約72 kDa）Lake Pharma、25 mMのトリス、pH 7.8、150 mMのNaCl、10%のグリセロール、および2 mMのTCEPを含有する緩衝液中に0.25 mg/mL）で処理し、混合物を穏やかにかき混ぜた。生じた溶液を氷上に保存した。使用の30分前に、酵素溶液を氷から取り外し、RT水浴中でのインキュベーションによってRTに平衡させた。

【0700】

4 $\times$ ITK基質溶液の調製は以下のとおりであった：50 mLのITKアッセイ緩衝液を100 μ LのBTkペプチド（China Peptide Company、DMSO中に2 mMのストック溶液）で処理した。チューブにキャップを被せ、チューブ穏やかに反転させることによって混合し、その後、氷上に保存した。使用の30分前に、基質溶液を氷から取り外し、RT水浴中でのインキュベーションによってRTに平衡させた。

20

【0701】

アッセイ時に、7.5 μ Lの1.33 $\times$ ITK酵素溶液を、0.1 μ LのDMSO中の様々な濃度の試験化合物を含有するプレートのウェルに加えた。プレートを30分間RTでインキュベートした。プレートのウェルをそれぞれ2.5 μ Lの4 $\times$ ITK基質溶液で処理し、プレートを密封した（TopSeal（商標）、Perkin Elmer）。プレートを1000 rpmで30秒間遠心し、その後、60分間RTでインキュベートした。密封を取り除き、それぞれのウェルを10 μ Lの停止／検出緩衝液（20 mMのHEPES、pH 7.5、0.01%のゼラチン、1 nMのLANCET 66（Perkin Elmer）、16.5 μ g/mLのSureLight APC（Perkin Elmer）、10 mMのEDTA、250 mMのNaCl）で処理した。プレートを再度覆い、1000 rpmで30秒間遠心した。プレートを終夜RTで、かつ脱水を減らすために閉じたキャリア内でインキュベートさせた。密封を取り除き、プレートリーダーを用いて、665 nmの励起波長および615 nmの発光波長を用いて蛍光を読み取った。試験した化合物の濃度および生じた効果値をプロットし、50%の効果（IC₅₀）に必要な化合物の濃度は4パラメータのロジスティック用量応答方程式によって決定した。

30

40

【0702】

本発明の化合物のIC₅₀（ μ M）値を以下の表中に提示する。

IL-2 阻害活性、IC₅₀（ μ M）

【0703】

活性化CD4+ヒトT細胞由来の上清中におけるIL-2阻害活性は、cisbio HTRF（商標）技術を使用して、活性に対する試験化合物の効果を測定することによって決定した。

【0704】

ヒトCD4+T細胞を、CD3／CD28を用いて3日間活性化させ、さらに4～6日間拡大させた（合計7～9日間）。0日目に、凍結CD4+T細胞を解凍し、CD3／C

50

D 2 8 Dynabeadsで処理し、37℃/5%CO₂でインキュベートした。3日目に、ビーズを除去し、細胞を5×10⁵個の細胞/cm²まで希釈し、G-Rex10フラスコ内に入れ、37℃/5%CO₂でインキュベートした。7日目から9日目に、細胞をG-Rexフラスコから取り出し、計数し、標準の組織培養フラスコ内で1×10⁶個の細胞/mlまで希釈し戻した。

【0705】

拡大したCD4+T細胞を300×gで10分間遠心分離し、50万個の細胞/ml(30,000個の細胞/ウェル)で再懸濁させた。60μlのCD4+T細胞/ウェルを、0.1μlのDMSO中の様々な濃度の試験化合物を含有する384ウェルプレートに加えた。プレートを15分間、37℃/5%CO₂でインキュベートした。20μlの希釈したImmunoCult(商標)(STEMCELL Technologies、T細胞アッセイ培地中に1:12.5)をプレートの全てのウェルに加えた(1:50の最終ッセイ濃度)。プレートをさらに20~24時間、37℃/5%CO₂でインキュベートした。プレートを300×gで10分間遠心分離した。16μlの上清の取り除き、4μlのIL-2HTRF Absと合わせた。(cisbioキット)。プレートを3時間RTでインキュベートし、EnVisionプレートリーダーを用いて665nmおよび615nmの波長で読み取った。試験した化合物の濃度および生じた効果値をプロットし、50%の効果(IC₅₀)に必要な化合物の濃度は4パラメータのロジスティック用量応答方程式によって決定した。

10

【0706】

本発明の化合物のIC₅₀(μM)値を以下の表中に提示する。

20

【0707】

トロポミオシン受容体キナーゼA(TRKA)活性、%阻害

TRKA活性を決定するためのアッセイは当分野で知られており、たとえば、以下に記載されているものを参照されたい。

・Skerratt SEら、J. Med. Chem. (2016)、59(22):10084~10099

PMID:27766865。DOI:10.1021/acs.jmedchem.6b00850

・Bagal SKら、J. Med. Chem. (2018)、61(15):6779~6800

PMID:29944371。DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b00633

30

【0708】

神経栄養性チロシンキナーゼ受容体1型(NTKR1)活性としても知られるTRKAは、ThermoFisher Z'-LYTEアッセイ蛍光に基づくカップリングされた酵素形式(www.thermofisher.com/selectscreen)を使用して、NTKR1酵素に対する活性に対する試験化合物の効果を測定することによって決定した。試験化合物を1μMの固定濃度でスクリーニングし、%阻害を決定し、1mMの固定ATP濃度の対照と比較した。試験した化合物について生じた効果値をアッセイ対照と比較して%阻害(%)を決定した。

40

【0709】

本発明の化合物の%阻害(%)値を以下の表中に提示する。

【0710】

【表 12-1】

表:
in vitro 研究データ

実施例 番号	ITK IC50 (μ M) ¹	ITK 計数(n)	IL-2 IC50 (μ M) ²	IL-2 計数(n)	TRKA % 阻害 (%) ³	TRKA 計数(n)
1	0.009	4	0.067	4	96	2
2	0.014	12	0.092	15	108	2
3	0.038	3	0.320	3	NT	
4	0.038	2	0.205	3	NT	
5	0.014	2	0.375	3	NT	
6	0.026	2	0.343	3	NT	
7	0.070	2	0.398	2	NT	
8	0.117	2	0.279	3	NT	
9	0.024	1	0.147	1	NT	
10	0.091	3	0.338	3	98	2
11	0.072	3	0.534	2	NT	
12	0.076	3	0.447	3	NT	
13	0.102	3	0.559	3	NT	
14	0.147	6	0.157	3	92	2
15	0.083	4	1.234	2	NT	
16	0.747	2	2.110	2	NT	
17	0.041	4	0.307	3	96	4
18	0.028	4	0.162	3	97	2
19	0.017	4	0.153	2	98	2
20	0.231	2	1.205	2	NT	
21	0.038	2	0.193	3	NT	
22	0.085	3	0.471	3	94	2
23	1.332	2	1.851	1	54	2
24	0.003	10	0.034	6	95	2
25	0.130	2	0.709	2	NT	
26	0.136	3	0.631	2	91	2
27	0.062	1	NT		NT	
28	0.023	36	0.121	21	91	2
29	2.850	2	2.527	2	69	2
30	0.008	3	0.079	3	97	2

【0711】

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

31	0.025	2	0.415	3	95	2
32	0.017	3	0.167	2	94	2
33	2.004	1	0.315	1	NT	
34	0.061	3	0.481	4	NT	
35	0.143	3	0.462	3	NT	
36	0.047	3	0.172	3	95	4
37	0.147	3	0.815	3	NT	
38	0.152	4	0.464	3	NT	
39	0.110	2	0.461	2	NT	
40	0.028	4	0.182	3	97	2
41	0.116	1	0.600	2	NT	
42	0.021	2	0.143	2	NT	
43	0.134	2	0.351	2	NT	
44	0.101	1	0.226	2	NT	
45	0.025	2	0.117	3	NT	
46	0.123	2	0.294	2	NT	
47	0.044	2	0.189	3	95	2
48	0.066	2	0.326	3	NT	
49	0.025	2	0.157	3	NT	
50	0.033	2	0.171	3	NT	
51	0.037	2	0.108	3	NT	
52	0.051	3	0.189	3	NT	
53	0.088	2	0.304	2	NT	
54	0.062	2	0.131	2	NT	
55	0.020	2	0.093	3	NT	
56	0.054	3	0.611	2	NT	
57	0.036	2	0.974	3	106	2
58	0.102	2	0.380	2	108	2
59	0.109	1	0.370	2	NT	
60	0.063	2	0.182	3	NT	
61	0.023	2	0.088	3	95	2
62	0.141	2	0.402	3	NT	
63	0.040	2	0.338	3	NT	
64	0.103	2	0.208	3	NT	
65	0.150	2	0.568	2	NT	
66	0.092	2	0.292	3	NT	

10

20

30

40

【 0 7 1 2 】

50

【表 1 2 - 3】

67	0.012	2	0.059	3	NT	
68	0.107	2	0.177	3	NT	
69	0.292	1	1.161	2	NT	
70	0.093	2	0.462	2	NT	
71	0.042	3	0.313	3	NT	
72	0.039	3	0.248	3	NT	
73	0.057	2	0.498	1	NT	
74	0.050	3	0.311	3	NT	
75	0.057	3	0.862	2	NT	
76	0.051	2	0.389	2	NT	
77	0.027	3	0.247	2	NT	
78	0.035	3	0.552	2	NT	
79	0.043	3	1.590	2	NT	
80	0.054	3	1.253	3	96	2
81	0.021	3	0.182	3	NT	
82	0.020	3	0.176	3	NT	
83	0.047	3	0.371	2	NT	
84	0.031	3	0.288	3	96	4
85	0.091	3	1.219	2	NT	
86	0.100	2	0.466	5	95	2
87	0.026	3	0.246	2	NT	
88	0.118	2	0.808	2	NT	
89	0.027	2	0.324	2	NT	
90	0.545	2	0.892	1	NT	
91	0.144	3	0.384	3	NT	
92	0.698	3	>10.000	1	NT	
93	0.333	2	NT		NT	
94	0.307	3	3.170	2	NT	
95	0.064	3	0.266	3	93	2
96	0.311	3	NT		NT	
97	0.056	3	0.287	4	92	2
98	0.122	3	1.309	2	NT	
99	0.059	3	0.233	3	NT	
100	0.104	3	0.682	3	NT	
101	0.048	3	0.464	2	NT	
102	0.269	3	0.749	1	NT	

10

20

30

40

【0 7 1 3】

50

【表 1 2 - 4】

103	0.104	4	0.392	2	NT	
104	0.101	4	0.517	2	NT	
105	0.123	4	0.732	2	NT	
106	0.245	4	1.086	1	NT	
107	0.564	3	1.870	1	NT	
108	0.100	3	0.367	3	NT	
109	0.421	2	0.908	1	NT	
110	0.554	2	1.589	1	NT	
111	0.416	3	NT	NT	NT	
112	0.234	3	0.895	2	NT	
113	0.350	2	1.622	1	NT	
114	0.156	3	1.512	2	NT	
115	0.142	3	0.415	2	NT	
116	0.018	2	0.172	3	NT	
117	0.275	3	0.769	2	NT	
118	0.243	3	0.727	2	NT	
119	0.470	3	4.208	2	NT	
120	0.788	3	2.337	1	NT	

10

20

符号:

¹ ITK IC₅₀ 値は、計数 n の幾何平均として提示する

30

² IL-2 IC₅₀ 値は、計数 n の幾何平均として提示する

³ TRKA % 阻害値は、計数 n の算術平均として提示する

NT は試験しなかったことを意味する

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/061645

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P17/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/065402 A1 (JAPAN TOBACCO INC [JP];	1, 4-22
A	INOUE TERUHIKO [JP] ET AL.) 3 June 2011 (2011-06-03) abstract page 74 - page 168; compounds 1-381 claim 1	2, 3
Y	WO 2013/026021 A2 (BUCK INST FOR RES ON	1, 4-22
A	AGING [US]; JOHN VARGHESE [US] ET AL.) 21 February 2013 (2013-02-21) abstract figure 8; compound 25	2, 3
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 February 2022		18/02/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bissmire, Stewart

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2021/061645

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011065402 A1	03-06-2011	AR 079164 A1	28-12-2011
		AU 2010323579 A1	19-07-2012
		BR 112012012529 A2	03-05-2016
		CA 2781660 A1	03-06-2011
		CL 2012001328 A1	05-10-2012
		CN 102712624 A	03-10-2012
		CO 6541645 A2	16-10-2012
		CY 1117559 T1	26-04-2017
		DK 2505586 T3	30-05-2016
		EP 2505586 A1	03-10-2012
		EP 3059234 A1	24-08-2016
		EP 3766877 A1	20-01-2021
		ES 2572935 T3	03-06-2016
		HK 1174025 A1	31-05-2013
		HR P20160579 T1	29-07-2016
		HU E028016 T2	28-11-2016
		IL 220009 A	31-08-2017
		JP 5734628 B2	17-06-2015
		JP 2011132222 A	07-07-2011
		JP 2015172051 A	01-10-2015
		JP 2017039761 A	23-02-2017
		JP 2018158935 A	11-10-2018
		JP 2020079276 A	28-05-2020
		JP 2021091718 A	17-06-2021
		KR 20120096540 A	30-08-2012
		ME 02447 B	20-09-2016
		MY 161095 A	14-04-2017
		NZ 600840 A	31-01-2014
		PE 20121358 A1	23-10-2012
		PL 2505586 T3	30-12-2016
		PT 2505586 E	03-06-2016
		RU 2012126129 A	27-12-2013
		SM T201600258 B	31-08-2016
		TW 201124378 A	16-07-2011
		US 2011306599 A1	15-12-2011
		US 2013116240 A1	09-05-2013
		US 2017267662 A1	21-09-2017
		US 2018362506 A1	20-12-2018
		US 2020255408 A1	13-08-2020
		US 2021284627 A1	16-09-2021
		WO 2011065402 A1	03-06-2011
WO 2013026021 A2	21-02-2013	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/437(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/5386(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/553(2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
	A 6 1 K 31/553	
	A 6 1 K 31/4545	
MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU, CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM, TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
ト州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード 4 4 5 ビルディング 9 8 ファイザー・インク内		
(72)発明者	アグスティン カシミローガルシア	
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州 ケンブリッジ市 メイン・ストリート 6 1 0		
ファイザー・インク内		
(72)発明者	ジェニファー エリザベス デヴォーレン	
アメリカ合衆国 0 2 1 4 0 マサチューセッツ州 ケンブリッジ市 マサチューセッツ・アヴェニ		
ュー 2 4 5 6 ユニット 1 0 5		
(72)発明者	ラージャ アルドリン デニー	
アメリカ合衆国 0 2 0 6 7 マサチューセッツ州 シャロン市 ハロルド・ストリート 4 0		
(72)発明者	ブライアン スティーブン ゲルステンベルガー	
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州 ケンブリッジ市 メイン・ストリート 6 1 0		
ファイザー・インク内		
(72)発明者	キャサリン リン リー	
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州 ケンブリッジ市 メイン・ストリート 6 1 0		
ファイザー・インク内		
(72)発明者	フランク エルドリッジ ラヴァーイング	
アメリカ合衆国 0 1 7 2 0 マサチューセッツ州 アクトン市 サットン・プレイス 2		
(72)発明者	ミハイル ディネシュクマール パリーク	
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード 4 4 5		
ビルディング 9 8 ファイザー・インク内		
(72)発明者	ジョセフ ウォルター ストロバック	
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州 ケンブリッジ市 メイン・ストリート 6 1 0		
ファイザー・インク内		
(72)発明者	ジョン イシドロ トウルヒージョ	
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード 4 4 5		
ビルディング 9 8 ファイザー・インク内		
F ターム (参考) 4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 HH02 JJ07 KK06 LL01		
PP04 PP07 PP09 PP12 PP13 PP16 PP18		
4C072 MM10 UU01		
4C084 AA19 NA05 ZA891 ZA892 ZB111 ZB112 ZC201 ZC202 ZC751		
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 GA16 MA01 MA02 MA03 MA04		
MA05 NA05 NA14 ZA89 ZB11 ZC20 ZC75		

【要約の続き】

それらの使用；それらを含む組成物；それらの調製のためのプロセス；ならびにそのようなプロセスにおいて使用される中間体に関する。式（I）のベンゾイミダゾールは、I T K阻害剤であり、したがって、アトピー

性皮膚炎を含む、広範な障害の処置において潜在的に有用である。